

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1926-1927. — N° 66.

TRAVAIL DU SERVICE DES CONTAGIEUX DE M. LE D^r CHALIER

L'ANGINE DIPHTÉRIQUE MALIGNE

ÉTUDE CLINIQUE ET PRONOSTIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 2 Mars 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André BROCHIER

Né, le 22 Octobre 1899, au Péage-de-Roussillon (Isère).

Interne des Hôpitaux de Lyon.

Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie.



LYON

SOCIÉTÉ ANONYME DE L'IMPRIMERIE A. REY

IMPRIMEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Mars 1927

L'ANGINE DIPHTÉRIQUE MALIGNE

ÉTUDE CLINIQUE ET PRONOSTIQUE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), ROQUE,

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{ MM. BARD
	PIC
Cliniques chirurgicales	{ TIXIER
	BÉRARD
Clinique obstétricale et Accouchements.	X.
Clinique ophtalmologique	ROLLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	NICOLAS
Clinique neurologique et psychiatrique.	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants.	MOURIQUAND
Clinique des maladies des femmes.	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	LANNOIS
Clinique des maladies des voies urinaires.	ROCHET
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.	NOVÉ-JOSSERAND
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.	CLUZET
Chimie biologique et médicale.	HUGOUNENQ
Chimie organique et Toxicologie.	MOREL
Matière médicale et Botanique.	BRETIN
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	GUIART
Anatomie	LATARJET
Histologie	POLICARD
Physiologie	DOYON
Pathologie interne	COLLET
Pathologie et Thérapeutiques générales	CADE
Anatomie pathologique	PAVIOT
Chirurgie opératoire	PATEL
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.	ARLOING (F.)
Médecine légale	ETIENNE MARTIN
Hygiène	COURMONT (P.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.	SAVY
Pharmacie.	LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie.	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THÉVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance.	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	ROUBIER	DUNET.	DUFOURT.
TRILLAT	FAVRE	CHALIER (André)	DUMAS.
SARVONAT	BONNET.	CHALIER (Joseph).	GABRIELLE.
FLORENCE (G.)	RHENTER.	NOËL.	MANCEAU.
ROCHAIX	MAZEL.	CHEVALIER.	MARTIN (Joseph).
CORDIER (V.).	SANTY.	DEVIC.	ROCHET (Ph.).
			WERTHEIMER.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. G. MOURIQUAND, *Président* : FAVRE, *Assesseur* ;
MM. J. CHALIER et DUMAS, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1926-1927. — N° 66.

TRAVAIL DU SERVICE DES CONTAGIEUX DE M. LE D^r CHALIER

L'ANGINE DIPHTÉRIQUE MALIGNE

ÉTUDE CLINIQUE ET PRONOSTIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 2 Mars 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André BROCHIER

Né, le 22 Octobre 1899, au Péage-de-Roussillon (Isère).

Interne des Hôpitaux de Lyon.

Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie.



LYON

SOCIÉTÉ ANONYME DE L'IMPRIMERIE A. REY

IMPRIMEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Mars 1927



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A mon Président de thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MOURIQUAND

Professeur de Clinique médicale infantile,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre jury et de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail en nous communiquant une observation de sa clinique. Nous lui adressons l'expression de notre reconnaissance respectueuse.

A mon Maître :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CHALIER

Médecin des Hôpitaux.

Nous avons eu l'honneur d'être son externe et son interne. C'est pendant un semestre d'internat passé dans son Service des contagieux qu'il nous donna l'idée de ce travail au cours duquel il nous a prodigué son aide et ses conseils. Nous ne saurons oublier son fructueux enseignement et l'intérêt qu'il nous a manifesté en de multiples circonstances.

Au maître affectueux et bienveillant qu'il fut toujours pour nous vont notre respectueux attachement et notre profonde gratitude.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

M. LE PROFESSEUR TIXIER.

M. LE PROFESSEUR SAVY.

EXTERNAT

M. LE PROFESSEUR NICOLAS.

M. LE PROFESSEUR PATEL.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CHALIER.

M. LE DOCTEUR PALLASSE.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FAVRE.

M. LE DOCTEUR GONNET.

INTERNAT

M. LE DOCTEUR VIGNARD.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUMAS.

M. LE DOCTEUR BONNAMOUR.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHALIER.

M. LE PROFESSEUR COMMANDEUR (*in memoriam*).

M. LE PROFESSEUR VILLARD.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VORON.

L'ANGINE DIPHTÉRIQUE MALIGNE

ÉTUDE CLINIQUE ET PRONOSTIQUE

INTRODUCTION

Dans ce travail basé sur quarante-deux observations personnelles et comprenant tous les cas de diphtérie cliniquement maligne observés dans le service de notre maître, M. le D^r CHALIER, pendant une période de seize à dix-huit mois, ainsi qu'une observation due à l'obligeance de M. le professeur MOURIQUAND, nous nous efforcerons de montrer la fréquence des atteintes du rein et des surrénales dans la diphtérie maligne, atteintes se traduisant, outre des symptômes toxiques graves, par la rétention azotée dans le sang, surtout au cours des diphtéries malignes terminées par la mort.

Nous ne voulons pas dire par là que seule l'insuffisance rénale conditionne le pronostic des diphtéries malignes et que sa constance est absolue, nous voulons simplement montrer comment au cours des diphtéries pharyngées graves l'intoxication atteint la plupart des organes nobles, les détruit fonctionnellement au point que c'est tantôt l'un, tantôt l'autre dont la défaillance est mortelle et que, parmi les organes le plus souvent atteints, le rein et la surrénale jouent les premiers rôles.

L'azotémie des diphtéries graves n'est pas le plus souvent une azotémie par oligurie, la diurèse est relativement peu diminuée, sauf à la période toute terminale.

Dans vingt de nos observations personnelles, le dosage de l'urée sanguine a été pratiqué : les cas d'azotémie élevée sont tous mortels, les cas d'azotémie normale sont, soit des cas de guérison, soit des cas de mort s'expliquant facilement par une complication : diphtérie trachéo-bronchique, défaillance surrénale, défaillance cardiaque, etc.

L'azotémie, témoin de l'insuffisance rénale, est un signe d'un pronostic extrêmement grave, et d'autant plus grave que le taux de la rétention est plus élevé.

Les constatations anatomo-pathologiques macroscopiques ont été faites pour la plupart sur des cadavres injectés au formol dans les deux heures qui ont suivi la mort ; pour les constatations histologiques et leur interprétation, en un mot pour toute l'étude histopathologique de ce travail, nous avons été puissamment aidé par notre ami le Dr André CHAIX, interne des hôpitaux, préparateur au laboratoire d'histologie de la Faculté, à qui nous sommes heureux d'adresser, avec nos remerciements très sincères pour l'énorme travail qu'il a fourni, l'expression de notre amitié reconnaissante.

Nous remercions notre collègue M^{lle} SCHOEN, nos camarades GRANDMAISON, THIERS, Jean LACROIX et VACHEZ, internes des hôpitaux qui nous ont succédé dans le Service des contagieux de M. le Dr CHALIER et qui ont suivi la plupart des malades dont les observa-

tions sont rapportées dans ce travail ; c'est grâce à leur collaboration amicale que les divers examens nécessaires ont pu être faits.

Nous remercions aussi M. le Dr BERNHEIM, chef de clinique médicale infantile à la Faculté qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous adresser une observation complète avec examen anatomique détaillé.

Notre gratitude va aussi tout spécialement à sœurs BOURBON et VALLIN, diplômées de bactériologie, chargées du laboratoire du service des contagieux qui ont pratiqué tous les examens bactériologiques et les cultures que comportent des recherches sur la diphtérie, ainsi que les numérations globulaires que l'on trouvera au cours de ce travail.

Dans la première partie de notre thèse, nous envisagerons les signes cliniques accompagnant le début et la période d'état des diverses modalités de la diphtérie pharyngée maligne en étudiant plus particulièrement les manifestations rénales et surrénales ainsi que les modifications de la leucocytose. Le chapitre suivant sera consacré à l'étude des formes évolutives.

Dans la deuxième partie nous verrons la traduction anatomique des symptômes observés, ainsi que la valeur pronostique des différents signes tirés de l'examen clinique ou des examens de laboratoire.

Nous consacrerons enfin la dernière partie de cette étude à un essai de pathogénie de la malignité dans la diphtérie.

HISTORIQUE

C'est en pratique à Bretonneau que revient le mérite d'avoir isolé cliniquement l'angine diphtérique du chaos des angines diverses et Trousseau son élève a montré le premier qu'en dehors des complications respiratoires de la diphtérie qui, pour la plupart, surtout à cette époque, étaient mortelles, la diphtérie tout en restant localisée au pharynx réalisait parfois des formes malignes dans leur allure clinique générale, dans leurs symptômes locaux, dans leur pronostic toujours grave sinon fatal.

Les bactériologistes Klebs, Loeffler, Roux et Yersin, par leur étude serrée du bacille et de sa toxine, admettent plusieurs mécanismes dans l'évolution fatale des diphtéries graves : l'asphyxie, l'infection secondaire et surtout l'intoxication.

Marfan, le premier, définit avec netteté les deux formes de l'angine diphtérique : la forme commune et la forme maligne, nettement différentes l'une de l'autre, pouvant parfois être les deux étapes successives de l'affection chez le même sujet ; il isole enfin dans une admirable description clinique le syndrome secondaire de la diphtérie maligne entrevu et décrit en partie par Sevestre sous le nom de syndrome cardio-gastrique.

Depuis, des considérations cliniques de détail ont grossi le bagage de faits acquis désormais, des théories se sont fait jour, attribuant à la défaillance de tel ou tel organe indispensable les cas mortels observés.

Successivement après le cœur, depuis bien longtemps mis en cause, après le bulbe, après l'hyperintoxication sidérant toutes les défenses, on invoqua la pathogénie surrénale après les études classiques de Sergent et Léon Bernard.

Dans toute cette étude clinique de la diphtérie maligne, les indications pronostiques étaient relativement nombreuses : l'allure des fausses membranes, l'état général, les hémorragies, les microbes associés, l'hypotension, la pâleur, le vomissement étaient autant de signes qui, dans leur cadre clinique bien spécial, possédaient une valeur presque certaine, et cependant on était étonné de voir certains malades mourir sans avoir présenté ces signes, d'en voir guérir d'autres qui avaient eu des symptômes dont l'apparition conditionnait en général un pronostic fatal.

Peut-être faut-il faire intervenir dans la genèse des accidents graves ou mortels autre chose que la seule défaillance cardiaque ou surrénale : le rein est souvent touché et gravement touché, ses lésions anatomiques parfois considérables avec leur retentissement fonctionnel inévitable ne sont pas sans action sur l'évolution heureuse ou non d'une angine diphtérique maligne.

PREMIÈRE PARTIE

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

MODES DE DÉBUT

LES SIGNES DE LA PÉRIODE D'ÉTAT

MODES D'ÉVOLUTION

CHAPITRE PREMIER

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES. — MODES DE DÉBUT

L'angine diphtérique maligne est une localisation pharyngée du bacille de Loeffler, caractérisée localement par la présence de fausses membranes épaisses, grisâtres et étendues avec une réaction ganglionnaire souvent intense, et par une *intoxication* marquée de l'organisme tout entier; elle entraîne la mort assez fréquemment.

Trousseau l'entrevit le premier, remarquant déjà qu'elle tuait par intoxication et qu'elle pouvait être fatale dans son évolution sans atteindre l'arbre respiratoire.

Marfan, après l'étude d'une épidémie parisienne de 1901, lui donne sa véritable individualité clinique. Une angine diphtérique peut être maligne de deux façons : elle l'est d'*emblée*, survenant brusquement sans signes antérieurs d'imprégnation lente et de coryza, comme dans l'angine commune.

Elle l'est aussi *secondairement*, c'est-à-dire après une angine commune légère passée inaperçue ou insuffisamment traitée. Dans les deux cas, l'allure clinique de l'enfant ou de l'adulte atteint est la même, les deux

formes ne diffèrent l'une de l'autre que par leurs dates d'apparition et aussi par leurs symptômes de début.

L'angine commune antérieure ou le coryza doivent toujours être recherchés dans les antécédents des enfants porteurs de localisations pharyngées malignes ; assez souvent on apprend que le malade avait présenté un écoulement nasal, qu'il était pâle, un peu asthénique, ou qu'il avait eu auparavant quelques points blancs sur les amygdales, petite angine d'apparence bénigne traitée par les seuls soins locaux ; ou encore, si l'on avait craint la possibilité d'une angine à bacilles de Loeffler, on avait pensé juguler l'évolution d'une forme semblant aussi bénigne avec une infime quantité de sérum antidiphtérique.

Ces signes précurseurs de l'angine maligne que l'on rencontrait fréquemment autrefois au cours des premières épidémies, semblent devenus beaucoup plus rares de nos jours, alors que les recherches bactériologiques sont plus faciles, plus précises, mieux connues, alors aussi que le traitement sérothérapique a fait ses preuves et que l'on connaît tout le danger de la diphtérie banale laissée à sa seule évolution naturelle ou combattue par un traitement insuffisant.

Actuellement, les cas les plus nombreux sont ceux qui apparaissent comme cliniquement primitifs.

Période de début.

Marfan admet que l'angine diphtérique maligne peut débiter de façon presque aussi insidieuse que l'angine

banale, mais cependant les caractères de malignité sont d'apparition rapide : la pâleur et l'adénopathie sont précoces et l'examen de la gorge montre, dans les premiers jours, l'envahissement pharyngé par des fausses membranes.

La température est cependant subfébrile, la dysphagie est toujours peu marquée dans les premières périodes.

Mais dans d'autres cas, analogues à ceux qu'a observés Martin dans l'épidémie de Privas de 1897, le début est dramatique et brutal par une brusque ascension thermique à 39-40 degrés, des douleurs abdominales avec vomissements, une gorge rouge ne se tapissant de fausses membranes qu'après vingt-quatre heures.

Dans nos observations, la recherche du mode de début est difficile, car le plus souvent nous ne voyons les malades qu'après deux ou trois jours au moins d'évolution pour les cas de malignité d'emblée, et l'interrogatoire de l'enfant est impossible, celui des parents mal instruits de la marche des phénomènes et souvent affolés ne donne aucun résultat précis.

Néanmoins, il nous semble que le début brusque avec les phénomènes extrêmement intenses des premières heures, comme les a décrits Martin, ne se sont pas montrés fréquemment dans les cas que nous avons observés.

Dans deux observations cependant, le début remontant une fois à un jour, l'autre fois à quatre jours, a été brutal et violent par des frissons, de la céphalée, une température variant de 38°5 à 39°5 et des nausées. Nous n'avons pas observé de cas où le début fut marqué par un syndrome douloureux de l'abdomen.

Ce qui se dégage de nos observations, c'est que le début de l'angine maligne d'emblée est d'*intensité souvent moyenne*, par une ascension thermique autour de 38°5-39 degrés, avec *douleur à la déglutition*, symptôme extrêmement fréquent et auquel on peut donner une constance presque absolue.

L'enfant est *pâle et asthénique*. Cet abattement, cette asthénie ne s'accompagnent pas toujours de phénomènes généraux marqués ni de grosse élévation thermique. *La pâleur prend dans le début de l'affection une importance diagnostique capitale*. Nous la trouvons remarquée par l'entourage avant l'entrée à l'hôpital dans un grand nombre de cas.

Le coryza séreux, bon symptôme des diphtéries communes, est ici remplacé par un coryza séro-sanguinolent, souvent bilatéral, auquel se mêlent de temps à autre des épistaxis plus ou moins abondantes dont la fréquence et l'intensité caractérisent plutôt les formes hémorragiques de cette affection. L'adénite cervicale est assez fréquente à cette période avec un cou qui peut être augmenté de volume.

Et s'il fallait résumer le syndrome de début le plus fréquent de l'angine maligne d'emblée, nous dirions que l'enfant atteint, pâle et abattu, présente une température autour de 39 degrés, avec une douleur vive à la déglutition.

Mais ce qui fait la caractéristique de la malignité diphtérique, c'est que la scène change assez rapidement et que l'allure devient vite grave; la plupart de nos observations concernent des enfants entrés, après trois ou quatre jours de surveillance médicale dans leurs

familles et leur état à l'arrivée à l'hôpital est toujours immédiatement inquiétant.

LES SIGNES DE LA PÉRIODE D'ÉTAT

Ce qui frappe à l'examen d'un enfant atteint de diphtérie maligne au moment où il entre à l'hôpital, c'est-à-dire, nous le répétons, après une moyenne de trois à cinq jours d'évolution, c'est sa *pâleur intense*. Sur cette pâleur blafarde, qui n'est pas seulement localisée à la face, on note le plus souvent, même sans dyspnée bien vive ni bien nette, une cyanose des lèvres que l'on retrouve d'ailleurs souvent aussi aux extrémités plus froides que normalement.

L'*abattement* est souvent profond. Le petit malade laisse aller sans force sa tête sur l'oreiller, manifestant simplement de temps en temps son angoisse par des essais infructueux d'efforts, par des mouvements de ses yeux entourés d'un cerne noir. Les traits sont tirés, la respiration difficile à cause de l'obstacle amygdalien, ne présentant le type laryngé que dans les cas de complication croupale. La respiration s'accompagne d'un ronflement, en même temps qu'apparaît aux narines un *jetage séro-sanguinolent ou séro-purulent*.

L'adénopathie sous-maxillaire est à cette période d'une constance absolue. Il ne s'agit plus de l'adénopathie cervicale dure et indolore des diphtéries communes. Les ganglions hypertrophiés sont reliés les uns aux autres par de la périadénite et de l'œdème du tissu cellulaire fusionnant en une seule masse dure, doulou-

reuse, oedématisée, les organes superficiels du cou, et réalisant ainsi le classique *cou proconsulaire*, avec un gonflement si marqué, si intense, qu'un de nos malades fut considéré par le médecin qui le vit en ville comme porteur d'un phlegmon du cou à opérer d'urgence.

La gorge du malade présente un état bien particulier, et dans les cas les plus fréquents, elle est tout entière envahie : sur les amygdales, les piliers, le bord postérieur du voile et la luette s'étale une couenne gris noirâtre, diffuse et envahissante, laissant à peine au niveau de l'isthme pharyngé une fente verticale permettant le passage d'un peu d'air.

De ce fond, tapissant les organes de l'oro-pharynx, se détachent des lambeaux mobiles brassés à chaque passage du courant d'air inspiratoire et flottant dans l'orifice.

L'écouvillon pénètre difficilement les parties profondes de ce revêtement épais, les parties superficielles, par contre, se détachent bien sous forme de lambeaux mous, vite écrasés sur la lame de verre où on peut les examiner. Plus profondément, au-dessous du putrilage superficiel, s'étale la fausse membrane vraie, elle n'a pas la couleur blanche de l'angine diphthérique commune, de fond plus grisâtre, plus foncée, elle est parfois, surtout dans les formes hémorragiques, striée de larges raies noirâtres. Elle se détache difficilement à la pince, ne se dissocie absolument pas dans l'eau, et tout autour d'elle, la muqueuse pharyngée se montre rouge, saignante, enflammée ; au-dessous d'elle, c'est une ulcération sanguinolente dont la pro-

fondeur varie ; légère et peu profonde dans les cas où le seul bacille de Lœffler est en cause avec les infections associées habituelles, elle peut prendre le caractère d'une véritable ulcération chancriforme dès que les anaérobies d'abord et les spirilles ensuite sont suffisamment nombreux et virulents.

Marfan signale les formes destructives dans lesquelles les fausses membranes détachées laissent des ulcérations profondes. Elles sont toujours mortelles et se rapprochent des formes que nous venons de décrire.

Souvent aussi l'aspect de la gorge montre, en dehors des fausses membranes pharyngées tapissant les amygdales grosses et enflammées, enveloppant en doigt de gant une luette épaissie et œdématisée, de véritables *hémorragies* pharyngées ; les unes discrètes se caractérisant seulement par quelques placards rouges, distribués çà et là irrégulièrement sur les fausses membranes, d'autres fois plus intenses, constituant de vraies fausses membranes noires et sanieuses, saignant au moindre contact ; en même temps, la paroi postérieure du pharynx quand elle est visible à travers l'isthme rétréci, montre des *ecchymoses* ou des *hémorragies* vraies.

On observe assez fréquemment dans ces angines malignes des variétés un peu particulières en dehors des variétés hémorragiques.

Toutes les angines diphtériques malignes vraies donnent à l'haleine une odeur fétide plus ou moins marquée : odeur particulière qui fait dire aux personnes habituées à soigner les angines que tel ou tel enfant *sente la diphtérie*. Cette fétidité habituelle des

diphthéries graves; symptôme classique depuis longtemps, prend parfois une intensité considérable au point que le voisinage immédiat du malade est difficile à supporter. Il s'agit d'*angines véritablement gangréneuses*, et parmi nos observations nous relevons six cas de cette forme un peu particulière qui se sont tous terminés par la mort. Ce que l'on note le plus souvent à l'examen de ces formes spéciales, ce n'est pas l'énorme envahissement pharyngé; l'étendue des fausses membranes n'est pas plus grande que dans la forme maligne classique, mais on note avec une plus grande fréquence la présence de débris sphacelés, flottant dans le pharynx, l'odeur absolument insupportable que dégagent les malades, odeur qualifiée parfois de fécaloïde. On peut voir apparaître sur la muqueuse buccale et sur les lèvres sèches et fuligineuses des croûtes brunâtres recouvrant des exco-riations et des ragades.

C'est dans ces formes que l'adénopathie cervicale prend ses caractères les plus accusés. L'œdème est considérable. Les ganglions fondus dans le tissu cellulaire œdématié augmentent le volume du cou, si bien que dans un de nos cas le malade fut considéré comme porteur d'une angine de Ludwig, et ce ne fut qu'après examen soigneux de la gorge, examen difficile à cause du trismus, après la constatation de la souplesse du plancher buccal, que l'on put rapporter à sa cause véritable la tuméfaction cervicale observée.

Deux des cas de manifestation pharyngée gangréneuse s'accompagnèrent d'*éruption purpurique* plus ou moins étendue au niveau de la peau, toutes se sont

accompagnées d'épistaxis, une seule de vomissements sanglants.

Les formes gangréneuses se confondent plus ou moins avec les formes hémorragipares ou mieux les formes hémorragipares se manifestent souvent au niveau du pharynx par des lésions du type nécrotique.

Tel est donc l'aspect offert à l'examen clinique par la gorge des enfants atteints de diphtérie maligne.

Le coryza apparu dès le début augmente le plus souvent. Il est très fréquemment bilatéral, prédominant parfois d'un côté. Nous avons vu plus haut l'écoulement séreux se teinter de sang ou se mélanger de pus, les *ulcérations sous-narinales* sont beaucoup plus constantes que dans les angines communes, et Marfan signale qu'il les a vues recouvertes de fausses membranes.

Dans l'ensemble, en dehors des cas d'extension de l'infection aux voies respiratoires, la température se maintient autour de 38°5 avec une tendance dans les formes rapidement mortelles à augmenter progressivement jusqu'à la mort dans l'hyperthermie.

Tout au début de la période d'état, le pouls apparaît comme constamment augmenté de fréquence, et au fur et à mesure que la maladie évolue on peut voir apparaître divers accidents du côté de l'appareil cardio-vasculaire.

La tension artérielle est le plus souvent abaissée. Dans nos observations, où elle ne fut pas consignée pour tous les cas, nous constatons que dans un seul cas elle atteint 140/90; dans tous les autres elle se tient autour de 100/60 avec des chiffres extrêmes

de 115/75 et un minimum de 8 de tension systolique pour un cas où il a été impossible de prendre la tension diastolique.

LES SIGNES DE L'ATTEINTE RÉNALE

Les urines renferment de l'albumine et ceci d'une façon constante. A peu près toutes nos observations portent à l'entrée la mention de l'albuminurie présentée par les enfants. Celles qui ne comportent pas cette recherche, concernent des malades arrivés dans le service, dans un état extrêmement grave et qui sont morts peu après malgré un traitement sérothérapique, d'urgence énergique, dont l'administration passait avant toute recherche de quelque importance qu'elle fût.

C'est ainsi que l'albuminurie est signalée vingt-neuf fois. Nous n'avons pas dosé l'albumine urinaire, nous étant contenté d'en noter la quantité approximative par la mention de la hauteur du disque apparu sous l'action de l'acide azotique, et nous avons ainsi obtenu des indications quantitatives approchées :

12 fois grosse quantité d'albumine ;

5 fois une quantité moyenne.

Toutes les autres fois l'albuminurie était minime.

Nous ne pouvons chercher à établir un pronostic par l'albuminurie, comme le firent certains ; nos estimations étant trop approximatives ; mais de l'examen de nos observations, il semble découler que si la grosse quantité d'albumine urinaire est un facteur de fâcheux

pronostic, il ne faut pas en conclure ainsi de façon absolue; des enfants entrant dans le service avec un disque énorme d'albumine en sont sortis guéris après avoir vu disparaître progressivement leur albuminurie (obs. VIII et XVI), d'autres sont morts tout en ayant présenté une minime quantité d'albumine.

La cylindrurie est un symptôme assez fréquent, mais qui est loin d'avoir la constance presque absolue du signe précédent.

Sur le nombre total de nos observations, nous trouvons signalé douze fois ce symptôme. Ces cylindres observés sont le plus souvent des cylindres granuleux accompagnés dans la plupart des cas de globules rouges ou de globules blancs.

D'ailleurs cette question des manifestations urinaires observées au cours des diphtéries graves a été depuis longtemps suivie et étudiée.

Trousseau, dans ses cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu, avait remarqué que l'albuminurie était fréquente mais sans portée pronostique et sans indication thérapeutique, disait-il, dans l'état actuel des connaissances.

Bernhardt admettait que la présence d'éléments figurés épithéliaux, graisseux ou sanguins dans les urines était d'un pronostic d'autant plus défavorable que leur apparition était plus précoce.

Marfan, en 1902, écrit que dans l'angine maligne l'albuminurie ne manque jamais, mais son degré est sans importance pronostique; des cas à albuminurie considérable évoluent favorablement, d'autres à faible albuminurie se terminent par la mort.

Pour Le Gambier, l'albuminurie diphtérique est un des symptômes les plus caractéristiques de l'intoxication générale dont elle mesure l'intensité, et le taux de l'albumine joue le rôle principal au point de vue pronostique, car il mesure l'intensité de l'infection.

Goodall, cité par Hutinel et Merklen, s'exprime à peu près de la même façon. Michaud, dans sa thèse, conclut que les albuminuries massives assombrissent considérablement le pronostic dans la diphtérie en général et que les cas où l'albuminurie est intense se terminent par urémie ou complication cardiaque; ils guérissent rarement; mais ils sont rares chez les enfants qui n'ont pas eu antérieurement de lésions rénales du fait d'une maladie antécédente.

Dans nos observations personnelles, comme d'ailleurs dans celles qui sont rapportées par Mollon, il ne semble pas que les maladies antérieures aient joué un grand rôle, le plus souvent nos cas concernent des enfants qui n'ont pas, dans leurs antécédents, présenté des maladies à localisation rénale habituelle.

Après Michaud, Verdoux admit que parmi les signes précurseurs de la mort dans la diphtérie se trouve l'albuminurie précoce et très abondante, et tout récemment encore Aviragnet, Weill-Halle et P.-L. Marie, tout en notant la fréquence classique de l'albuminurie et sa valeur clinique, lui attachent une importance pronostique analogue; « elle constitue, disent-ils, par son degré, un élément intéressant du pronostic. »

Il ressort de l'examen de nos observations que, sans vouloir séparer encore les albuminuries de la diphtérie maligne des néphrites diphtériques vraies, nous

sommes amenés à admettre que l'albuminurie est presque constante et que sa valeur pronostique est nulle si on la considère seule et si on veut faire une échelle comparative de gravité de l'affection et de quantité d'albumine urinaire. Cette quantité est extrêmement variable, mais elle ne varie pas dans le même sens que la gravité de la maladie dans l'ensemble des cas observés.

Quand l'albuminurie s'accompagne de cylindrurie, le pronostic est évidemment modifié. Sur les douze cas d'albuminurie avec cylindrurie que nous avons relevés dans nos observations personnelles, nous constatons que dix cas se sont terminés par la mort. La cylindrurie associée à l'albuminurie témoigne alors non plus d'une atteinte légère du parenchyme rénal, mais bien d'une néphrite diphtérique : la proportion de douze cas de cette association sur quarante observations environ de diphtérie maligne, montre bien que la néphrite n'est pas une rareté au cours de l'intoxication diphtérique grave.

Dans deux de ces cas, terminés par la mort, la quantité d'albumine était légère. Dans un autre cas, analogue, mais ayant évolué vers la guérison, la quantité d'albumine d'abord énorme, et par suite précoce, diminuait progressivement pour disparaître tout à fait à la convalescence.

La diurèse des diphtéries banales est légèrement diminuée. Celle des formes malignes semble très variable, dans les observations où nous l'avons notée. *Dans l'ensemble, elle est diminuée*, et si nous prenons la moyenne générale, nous constatons que la diurèse

moyenne de nos malades est d'environ 450 cc. par jour, mais à regarder de plus près les observations et l'annotation des quantités d'urine éliminée, nous constatons que, *dans certains cas, la diurèse y est normale*; dans deux cas, en particulier (obs. V, obs. XIII), la diurèse est normale et l'azotémie cependant monte dans l'observation V à 1 gr. 45 et dans l'observation XIII à 0 gr. 75. Les deux malades ont eu une évolution fatale.

D'autre part, certaines observations montrent des diurèses voisines de la normale (obs. VI et obs. XVI), sans azotémie. L'une a évolué favorablement, l'autre a évolué vers la mort.

Enfin, les observations XIV, XV, XIX et XX nous offrent des quantités d'urine quotidienne infimes, sans rétention azotée dans le sang et avec une évolution vers la guérison.

Il ne nous semble pas pouvoir admettre sans conteste une diminution considérable et constante de la diurèse quotidienne des diphtéries graves, la réduction de l'élimination urinaire volumétrique est un signe fréquent comme dans toutes les pyrexies graves, mais son absence n'est pas une rareté.

Les urines sont le plus souvent hautes en couleur et l'oligurie fréquemment constatée ne semble pas due, dans la plupart des cas, à la défaillance cardiaque, *l'examen du sédiment urinaire fait la preuve de l'origine rénale de cette diminution de la diurèse*.

Nous n'envisagerons pas, pour la discuter à nouveau, l'action de la sérothérapie sur les phénomènes uri-

naires : l'albuminurie et la diurèse en particulier. Il semble aujourd'hui bien admis, surtout après les recherches cliniques de Marfan et de ses collaborateurs, après les expériences de Spronck sur l'animal, que l'albuminurie diphtérique diminue sous l'influence du sérum et que la diurèse augmente à tel point que M^{me} Isserlis-Schwartz conclut que les grosses albuminuries exigent de fortes doses de sérum.

La diminution de la diurèse aqueuse nous a conduit avec les divers signes de néphrite observés à rechercher la *rétenction azotée* dans le sang et nous avons été amenés à admettre que le point un peu particulier de l'étude des manifestations rénales de la diphtérie maligne semble résider dans *l'azotémie, symptôme fréquent, de valeur clinique considérable et d'importance pronostique capitale*.

En nous reportant aux divers auteurs qui étudièrent cette question, nous n'avons trouvé que peu de renseignements et, à notre connaissance, la recherche du taux de l'urée sanguine au cours des diphtéries malignes ne semble pas avoir fait l'objet de recherches systématiques et de travail d'ensemble.

R. Labbe, en 1902, étudiant le syndrome urinaire dans la diphtérie conclut de ses recherches que l'élimination uréique semble augmentée; il peut même y avoir de véritables décharges uréiques; mais dans les cas graves l'urée urinaire diminue.

Cette opinion est confirmée par Le Gambier quelques années plus tard et, pour lui, quand la terminaison doit être fatale, le chiffre de l'urée urinaire s'abaisse jusqu'à 1 gramme par litre, mais il n'admet

que rarement les phénomènes cliniques d'urémie auxquels il trouve cependant légitime de rapporter certains signes : l'anurie, les vomissements, l'hypothermie, la somnolence, les convulsions.

Michaud avait entrevu la mort possible par urémie des diphtéries à grosse albuminurie.

Hutinel et Merklen rapportant l'opinion de L. Martin donnent à l'insuffisance rénale une place dans les causes des phénomènes toxiques de la diphtérie grave auxquels on a coutume de reconnaître une origine nerveuse.

Aviragnet, Weill-Halle et P.-L. Marie résumant l'ensemble des manifestations rénales écrivent que le rein est rarement indemne. Ils considèrent les œdèmes comme rares, mais ils affirment l'absence presque constante du syndrome urémique et cette absence très caractéristique pourrait s'expliquer par la conservation de la perméabilité rénale du début mise en évidence par Labbe.

Il semble donc bien que les divers auteurs n'aient pas fait la distinction d'importance capitale quant aux symptômes rénaux entre l'angine diphtérique commune et l'angine diphtérique maligne. La première se complique rarement de néphrite, la seconde *touche toujours gravement le rein* comme elle touche par intoxication la plupart des autres organes importants ; cette dernière constatation est facile, et nous n'en voulons pour preuve que les études de Möllon sur la néphrite diphtérique. Dans ce travail, l'auteur trouve, pour 22 observations de néphrite diphtérique, 18 cas survenus chez des malades porteurs de diphtérie grave

ou de diphtérie d'allure clinique moyennement intense, mais passée inaperçue et non traitée par le sérum, c'est-à-dire ayant laissé tout le temps à l'intoxication de progresser en intensité et d'atteindre le plus grand nombre d'organes possible avant que la sérothérapie lui ait été opposée; cette statistique comporte donc 82 pour 100 de néphrites diphtériques survenues au cours de diphtéries graves.

Nos observations présentent à ce point de vue l'intérêt d'avoir pu obtenir environ pour la moitié d'entre elles, un ou plusieurs dosages d'urée sanguine et de leur examen immédiat se dégagent quelques notions suffisamment nettes.

Nous répétons ce que nous avons dit au début de ce travail. Nos observations constituent la totalité des cas de diphtérie maligne observés dans le service de M. le Dr Chalié pendant une période de dix-huit mois environ, c'est-à-dire depuis le moment où nous avons recherché l'azotémie diphtérique jusqu'au moment où réunissant les documents nous avons entrepris d'élaborer ce travail. Nos cas ne sont donc pas choisis spécialement, nous les apportons tous, les uns complets, les autres incomplets, tels qu'ils ont été constatés, tâchant de tirer de leur examen des conclusions et des indications.

Ce qui frappe dans ces observations, c'est que dans 22 cas où le dosage de l'urée sanguine fut fait nous avons trouvé dans 9 cas l'urée sanguine augmentée, c'est-à-dire à un taux supérieur à 0 gr. 50 par litre. Parmi ces 9 cas, 8 se sont terminés par la mort, un seul a guéri (obs. XVII). Les autres observations où

l'urée sanguine était en quantité normale (13 cas) se divisent en 8 guérisons, 5 morts.

Les cas mortels où le dosage ne montra pas de rétention uréique se divisent en cas de mort par :

Diphthérie trachéo-bronchique.	1 cas
Paralysie ascendante ou généralisée.	2 —
Syncope	1 —

Une mort sans renseignements nets (obs. X).

Si nous nous reportons aux observations ne comportant pas de dosage de l'urée sanguine, nous pouvons à ce point de vue les diviser en deux catégories : les cas qui ont présenté des signes cliniques d'azotémie et ceux dont l'évolution clinique se passa tout entière sans témoigner de l'une quelconque des manifestations habituelles de l'azotémie.

Adoptant en effet les conclusions de Mollon et celles plus anciennes de Le Gambier, qui traduisait les idées de Guinon et de Dieulafoy, nous considérons que les vomissements incoercibles, les crises convulsives, l'agitation, la pâleur accompagnant l'albuminurie avec cylindrurie sont des signes qui traduisent l'insuffisance rénale; et d'ailleurs les autopsies nous prouvèrent souvent la réalité de notre conception par les lésions rénales extrêmement étendues qu'elle nous montrèrent.

Quatre malades nous sont apparus comme manifestant cliniquement leur azotémie par les uns ou les autres de ces symptômes (obs. XXV, XXVI, XXX et

XL). Tous les quatre sont morts après un certain temps d'évolution.

Les autres cas n'ayant pas présenté de signe clinique d'azotémie (16 cas) ont eu des évolutions variables — les uns ont guéri (5 cas), trois sont morts avec des signes de dyspnée laryngée ou de broncho-pneumonie — d'autres avec une symptomatologie rappelant l'insuffisance surrénale, d'autres enfin avec des syndromes cliniques variables sur lesquels nous reviendrons, mais parmi eux nous relevons 5 morts par syncope, les 3 autres sans renseignements nets.

L'azotémie semble donc être une manifestation fréquente de l'intoxication diphtérique maligne, puisque nous avons observé, sur les 42 observations que nous apportons, 4 cas où l'examen clinique des malades fait faire le diagnostic d'azotémie et 9 autres où le dosage de l'urée sanguine la montre à un taux élevé dans le sang. La proportion est de 31 pour 100 environ; elle montre bien la fréquence impressionnante de ce signe d'intoxication des diphtéries malignes.

Elle s'accompagne dans la plupart des cas de signes qui la révèlent à l'examen clinique de l'enfant, et si l'on veut s'en tenir au syndrome azotémique banal tel que l'ont décrit Vidal et ses élèves, Pasteur-Valléry Radot en particulier, on retrouve souvent les signes qui le constituent dans l'évolution des diphtéries malignes à leur période d'état :

Inappétence souvent confinant à l'anorexie absolue, *somnolence* de ces enfants amaigris et languissants plongés dans une *torpeur* plus ou moins profonde,

entrecoupée par des velléités d'efforts impuissants vers un objet ou vers la lumière, petits signes délirants des grands intoxiqués, pâleur intense s'accompagnant parfois d'un syndrome hémorragique où dominent purpura ou épistaxis.

Angoissés, les petits malades présentent quand ils évoluent vers l'issue fatale, deux signes qui ont une importance considérable : *le vomissement* parfois survenant deux ou trois jours avant la mort, quelquefois plus près d'elle, isolé ou au contraire tenace ou incoercible; et enfin des *crises convulsives* précédant en général la mort d'assez près.

Nous insistons sur la valeur clinique du vomissement, c'est chez l'enfant et surtout chez l'enfant malade, un signe banal, mais on ne le rencontre presque jamais dans les diphtéries communes; au contraire, il est fréquent dans les diphtéries graves.

De caractère variable : alimentaire, muqueux ou bilieux; rare, quelquefois unique au cours des dernières minutes de la vie, précédant de peu la syncope mortelle; il est plus souvent le signe précurseur d'une évolution fatale en trois quatre jours, et dans ces cas de précocité relative, il se répète jusqu'à devenir incoercible.

Les convulsions vraies sont relativement rares. Ce que l'on observe surtout c'est une *période d'agitation* particulièrement étonnante chez ces enfants jusque-là somnolents. Cette agitation peut s'accompagner de délire, l'enfant cherchant à se lever, demandant ses vêtements pour partir; elle précède en général la mort de peu.

Nous avons rapporté dans un travail récent (*Journal de Médecine de Lyon*, 5 janvier 1927), un cas de convulsions généralisées secouant les quatre membres; et dans ce mémoire basé sur onze observations, nous constatons que les crises convulsives des azotémies diphtériques présentaient les mêmes caractères que celles qui surviennent au cours de l'urémie classique. Nous rapportons encore un cas observé par le professeur Mouriquand où la ponction lombaire pratiquée au cours d'une urémie convulsive, d'origine diphtérique, retira un liquide clair contenant 2 gr. 20 d'urée par litre.

Quoi qu'il en soit, l'apparition de ces crises comporte un mauvais pronostic presque immédiat.

Nous n'avons pas observé de myosis que nous avons recherché systématiquement dans tous les cas que nous présentons.

Quant aux manifestations respiratoires, nous verrons à les étudier dans les formes évolutives, et nous tâcherons de voir ce qu'il faut rapporter aux complications respiratoires vraies : laryngée, trachéale, bronchique ou pulmonaire, et ce qu'il faut rapporter aux troubles toxiques.

Les signes de rétention chlorurée sont le plus souvent absents, nous n'en avons jamais observé et Mollon en rapporte des cas assez rares.

Cette notion n'est pas nouvelle, et il suffit de se reporter aux travaux anciens pour voir que cette particularité n'avait pas échappé aux auteurs : Le Gambier admet que la diphtérie donne rarement naissance à l'anasarque, mais que quand il existe, il peut être

généralisé ou limité à la face et peut produire de l'œdème de la glotte.

Plus récemment, Aviragnet et ses collaborateurs écrivent que les œdèmes sont fort rares, tout au plus rencontre-t-on parfois un peu de bouffissure de la face, l'anasarque signalé par Cadet de Gassicourt avant l'ère bactériologique n'a jamais été retrouvé.

Les phénomènes cardiaques.

L'évolution habituelle d'une diphtérie maligne à la période d'état s'accompagne assez fréquemment de troubles cardiaques, dans la gravité desquels on peut observer tous les degrés.

Weill note l'hypotension artérielle et la tachycardie avec les irrégularités pouvant donner tous les types d'arythmie.

Plus récemment, Lutembacher avec Aviragnet, insistent sur la fréquence des troubles cardiaques et des véritables complications cardiaques telles que l'endocardite apexienne et la thrombose cardiaque sur lesquelles Marfan avait attiré l'attention. Pour eux cependant, ces deux dernières complications sont le fait d'infections secondaires et n'appartiennent pas en propre à la diphtérie.

Les véritables troubles cardiaques qu'ils envisagent sont ceux des intoxications diphtériques intenses, apparaissant assez tardivement du douzième au vingtième jour ; ils sont de l'ordre des tachycardies extrêmes autour de 150, 160, de l'éréthisme cardiaque,

des arythmies diverses allant de l'extrasystole et du galop jusqu'aux arythmies des types les plus complexes. Ils décrivent enfin les phénomènes cardiaques qui sont ceux que Marfan a rattachés au syndrome secondaire, sur l'importance desquels nous reviendrons plus loin.

Quant aux arythmies de la période d'état, il semble que la toxine touche surtout le faisceau primitif et suivant l'intensité de son action traduise son attaque par des phénomènes de dépression ou d'excitation. C'est ainsi que peuvent se voir les tachycardies ou bradycardies sinusales, les rythmes nodaux ou supranodaux, les accès de tachycardie paroxystique, le blocage, les arythmies complexes, allant parfois jusqu'au syndrome de Stokes-Adams.

Les auteurs américains sont revenus il y a quelques mois sur l'étude des phénomènes cardiaques au cours de la diphtérie maligne :

H. M. Marwin, divisant ses cas personnels en cas de morts et en cas de guérisons, trouve que les évolutions favorables sont celles de malades qui n'ont eu au cours de l'affection, aucun signe clinique évident de troubles cardio-vasculaires, et chez lesquels l'examen électrocardiographique n'a rien décelé d'anormal.

Les autres ont eu des manifestations cliniques, et les plus constantes furent une *altération des bruits du cœur dont le premier est assourdi*, le bruit de galop est moins fréquent que l'assourdissement du premier bruit, le cœur est parfois augmenté de volume.

Les troubles de conduction de l'électrocardiogramme sont pour ainsi dire constants et ont pour

Marwin une importance capitale pour déceler l'atteinte myocardique et, surtout pour fixer le pronostic, ils peuvent devancer tout symptôme clinique, et dans les cinq autopsies que cet auteur a pratiquées dans des cas semblables, il a trouvé des lésions de myocardite.

Si nous nous reportons à nos observations personnelles, nous constatons que les troubles cardiaques sont relativement fréquents, mais qu'ils sont peu graves, le plus souvent secondaires, et d'après nos examens anatomiques, leur substratum myocardique est peu net et en tous cas inconstant.

La *tachycardie* est un symptôme commun, elle oscille autour de 100 à 140 chez les enfants du moins, mais le signe important semble bien être l'*assourdissement des bruits* du cœur, et au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, on peut voir se dérouler les manifestations cardio-vasculaires suivantes : embryocardie, galop ou extrasystoles, aboutissant en fin de compte à des types d'arythmie divers.

Mais nombreux sont les cas où l'examen des malades n'a pas montré de complications particulières du côté de l'appareil cardiaque ; nombreuses sont les observations où on n'a rien signalé à l'entrée à l'examen du cœur, et au cours desquelles l'évolution s'est poursuivie inexorablement vers la mort, sans que des manifestations cardiaques soient survenues. La plupart des relations cliniques comportent la précision suivante : on ne note rien à l'examen du cœur : il ne s'agit donc pas d'un oubli mais bien du fait que l'examen ayant été pratiqué a été complètement négatif.

Nous ne nions pas les complications cardiaques de la diphtérie maligne, et d'ailleurs nous présentons des observations où l'atteinte du myocarde s'est mise en lumière d'elle-même par l'examen clinique, mais nous pensons que ces complications cardiaques sont moins fréquentes et moins importantes qu'on avait voulu le dire jusqu'ici. Sept observations nous donnent l'occasion de constater quelques signes cliniques témoignant de l'atteinte du cœur ; nous présentons donc une proportion de 17 pour 100 environ de cas où l'on peut parler de manifestations cardiaques.

L'examen du sang. — Si nous voulons résumer l'opinion généralement admise à ce sujet par la plupart des auteurs, nous dirons que dans la diphtérie le nombre des hématies diminue plus ou moins, en général modérément, et qu'il n'y a pas de rapport entre l'anémie et la gravité, mais que la leucocytose est accentuée, oscillant ainsi que le rapportent les plus récents auteurs entre 9 et 15.000 globules blancs ; elle peut atteindre les chiffres de 30.000 et même de 50.000.

De façon générale, l'intensité de la leucocytose correspond à la gravité de l'affection et surtout, si l'évolution doit se faire vers la guérison, elle baisse. Si la mort doit survenir, la leucocytose augmente ou reste stationnaire.

Nous adoptons presque sans restriction cette manière de voir, et nous développerons plus loin les raisons qui nous y conduisent.

Quant à savoir exactement quelle peut être sur la leucocytose, en général, l'action du sérum spécifique, les auteurs n'admettent pas tous la même opinion. Nous croyons pouvoir conclure, d'après la valeur pronostique que semble comporter la leucocytose, que si la sérothérapie victorieuse coïncide avec une baisse du nombre des globules blancs, l'évolution fatale s'accompagne toujours de leucocytose élevée, même si la sérothérapie est énergique.

Une première constatation s'impose : le chiffre des globules rouges dans les numérations que nous avons pratiquées ne nous a jamais paru abaissé à la période d'état ; tout au plus, pouvons-nous relever chez un malade évoluant vers la guérison et en pleine convalescence un chiffre de 3.782.000 ; cet enfant après une maladie longue et grave présente une anémie légère, anémie de la convalescence qu'on aurait pu retrouver aussi bien après l'évolution d'une quelconque maladie fébrile.

Dans les autres cas, le chiffre le plus bas trouvé à la période d'état est de 4.495.000, le plus élevé de 5.983.000 ; on admettra donc que la diminution du nombre des globules rouges si tant est qu'elle existe vraiment est inconstante et en tout cas extrêmement minime.

Les observations concernent pour la plupart des enfants. Or, on sait depuis Potain et Delabost que jusque vers sept ans, le nombre des globules rouges ne dépasse pas 4 millions et demi, il n'arrive à 5 millions que vers la puberté ; c'est l'anémie physiologique de l'enfance.

Quant au nombre des leucocytes, il est augmenté d'une façon à peu près constante ; nous avons trouvé un chiffre minimum de 11.000 et un chiffre maximum de 62.000.

A regarder de plus près ces observations, nous constatons cependant un point un peu particulier, c'est que les grosses leucocytoses sont le fait des diphtéries graves à évolution fatale ; dans ces cas, en effet, le chiffre des leucocytes oscille autour de 25.000, et fait plus important, si nous observons les cas où plusieurs analyses ont été faites, nous en tirons les conclusions suivantes :

L'observation II concernant un cas à évolution fatale nous donne une leucocytose à 15.000 le jour de l'entrée et à 50.000 dans les jours qui précèdent la mort. Il en est de même de l'observation XLI.

Au contraire, l'observation XIV, diphtérie grave terminée par la guérison, nous offre à considérer trois numérations globulaires faites à quatre ou cinq jours d'intervalle, le nombre des leucocytes diminue progressivement pour tomber de 23.000 à 11.000.

De même encore les observations XIX et XX sont intéressantes : la première, terminée par la guérison, comporte une leucocytose décroissante dans l'ensemble de la courbe, avec un brusque clocher d'élévation au moment où est apparue une adénite cervicale inflammatoire avec réaction du côté de la peau.

Dans l'observation XX, la première phase de la maladie fut grave et progressivement inquiétante : deux numérations ont montré une augmentation du nombre des globules blancs ; le chiffre le plus fort correspon-

dant à l'acmé et au stade des phénomènes généraux les plus intenses ; puis, dans la deuxième phase, le sujet allant mieux, la leucocytose baisse à nouveau dès que l'état général s'améliore.

En somme, peu de modifications du nombre des globules rouges ; modifications importantes du nombre des globules blancs ; augmentation constante, progressivement croissante dans les cas d'évolution fatale, progressivement décroissante dans les cas d'évolution favorable.

Les formules leucocytaires que nous avons pu rechercher sont trop peu nombreuses pour que nous puissions en tirer une indication quelconque. Il nous a paru néanmoins que l'éosinophilie sanguine y est peu marquée, mais, par contre, nous avons trouvé à peu près constamment des *myélocytes* dans la proportion non négligeable de 4 à 11 pour 100 du nombre total des leucocytes. Nous pensons qu'il y a peut-être là un fait à élucider, mais nos recherches sur ce point particulier sont trop peu nombreuses (huit recherches de formules leucocytaires) et trop peu suivies dans l'évolution de cette formule pour que nous nous permettions d'en déduire autre chose que des suggestions.

Nos recherches n'ont pas non plus porté sur les troubles de la coagulation sanguine au cours des diphtéries malignes, cependant nous croyons pouvoir admettre, en nous basant sur la fréquence des hémorragies rebelles que la coagulation du sang est diminuée, et cette diminution de coagulabilité sanguine, en rapport sans doute avec de graves lésions hépatiques conditionne peut-être, mais accompagne toujours un

pronostic extrêmement grave. Les formes hémorragiques, ainsi que l'avait constaté Marfan, tuent presque sûrement.

Les signes d'insuffisance surrénale. — Depuis que les bactériologistes montrèrent la fréquence des lésions hémorragiques des surrénales chez les animaux soumis à l'injection de toxine diphtérique; depuis que Sergent isola le syndrome d'insuffisance surrénale, on pensa à faire jouer à cette insuffisance un rôle dans la pathogénie des accidents graves de la diphtérie maligne.

Hutinel l'admet sans réserve, et, pour lui, lorsque les complications cardiaques succèdent à des douleurs abdominales avec vomissements, et qu'en même temps il y a de l'asthénie accompagnée de dépression de la tension vasculaire, il faut songer à une lésion des capsules surrénales.

« Dans certains cas, écrit-il, le malade succombe rapidement à ces accidents; par contre, sous l'influence de l'adrénaline ou de l'extrait de capsules surrénales, l'état du malade s'améliore. »

Cette conception a été reprise par Lereboullet et ses collaborateurs, qui font une thérapeutique systématique des diphtéries malignes par les extraits surrénaux.

La thèse de Casses conclut, vers 1910, que les signes des diphtéries malignes se superposent trait pour trait à ceux de l'insuffisance surrénale expérimentale ou spontanée, et la théorie de l'insuffisance capsulaire

explique mieux que tout autre les phénomènes observés.

De nombreux auteurs se sont occupés de cette question. Prenant pour point de départ les recherches expérimentales et anatomiques de Roux et Yersin, précisées par Peltit, vérifiées par les études ultérieures d'Oppenheim et Lœper, ils ont admis comme A. Marie, Abramow, l'action neutralisante de l'adrénaline sur la toxine diphtérique ; puis se reportant aux études de cas cliniques et ramenant dans ce domaine les lésions et les symptômes de l'expérimentation, ils ont avec Sergent, puis Ebstein, puis enfin Martin et Darre, appuyé sur des faits nombreux la théorie de la participation surrénale. Poussant plus loin l'analogie, ils n'ont pas eu seulement en vue les signes graves de la période d'état des diphtéries malignes, mais encore les signes presque toujours mortels du syndrome secondaire.

Les signes de l'insuffisance surrénale totale, tels que les décrivent Sergent et Bernard, sont fonction de deux phénomènes : les uns dépendent de l'insuffisance glandulaire propre, les autres de l'irritation du sympathique abdominal.

Nous n'aurons évidemment en vue que les premiers, les expériences et les recherches anatomiques dans les cas d'intoxication rapide montrent des lésions hyperhémiques et dégénératives d'abord, puis atrophiques ensuite, portant surtout sur la partie corticale de la glande, et si toute la surrénale est atteinte, les symptômes se déroulent dans un temps trop limité pour que puisse apparaître la mélanodermie par exemple, signe

de l'irritation sympathique, ainsi que l'admettent Sergent et Bernard.

Lorsqu'on étudie le syndrome aigu d'insuffisance capsulaire selon la description de ces deux auteurs, on s'aperçoit que les signes qui le constituent sont en général d'apparition brutale; relativement nombreux, ils comportent des douleurs lombaires et abdominales, l'anorexie, les vomissements, la diarrhée, la céphalée, l'abattement et la prostration avec hypothermie, la petitesse du pouls avec tendance au collapsus ou l'agitation avec délire et fièvre. ces signes durant de deux à douze jours environ. Il s'agit là du syndrome d'insuffisance aiguë et non pas de la défaillance capsulaire suraiguë.

Remarquons tout d'abord que dans nos cas personnels nous ne trouvons que rarement des douleurs abdominales ou lombaires. L'hypothermie est rare, tous les autres symptômes nous les avons observés, ils accompagnent, dans certains cas, une forte azotémie, et rien ne nous paraît plus logique que de rapporter ces signes faisant d'ailleurs partie du syndrome azotémique classique à une cause chimiquement certaine, plutôt que de les rapporter à des manifestations surrénales dont l'étude et la recherche ne nous sont pas possibles au même degré d'exactitude.

Mais nous avons observé des cas où l'azotémie est nulle, où l'atteinte rénale paraît légère, où le cœur semble peu touché, et qui évoluèrent cependant vers la mort. Ces cas mortels sont peut-être dus à des défaillances surrénales, mais nous croyons que cette défaillance est surtout une défaillance terminale

Brusque, et que le diphtérique qui meurt brutalement dans un syndrome suraigu durant de quelques minutes à quelques heures est le vrai défaillant surrénal.

Le syndrome surrénal suraigu présente une symptomatologie analogue au précédent, il n'en diffère que par sa durée, les signes évoluant quelques minutes ou quelques heures jusqu'à la mort. C'est ainsi que huit de nos malades sont morts avec des phénomènes syncopaux, dont quelques-uns rappelèrent par leur allure générale ou par les symptômes associés, la surrénalité suraiguë.

Si nous voulons par l'anatomie pathologique étayer les preuves cliniques de la défaillance surrénale, nous ne trouvons parmi les cas qui peuvent être interprétés comme certains, que ceux dans lesquels les signes cliniques ayant permis de soupçonner cette atteinte, l'examen histologique nous montra de suffisantes lésions de ces organes. Ils se limitent à trois. Nous avons éliminé l'observation XXII où les lésions surrénales sont peu intenses et les lésions rénales considérables.

En nous basant sur l'étude des trois observations XXI, XXVI, XXXIII, puis sur les observations IX, X, XXV où la mort survint par syncope au milieu de signes cadrant bien avec la description classique, nous pouvons faire de ces signes de défaillance surrénale la description suivante :

C'est presque toujours une manifestation terminale et mortelle qui survient avec une allure suraiguë, mettant vingt-quatre à trente-six heures au maximum pour tuer le malade.

Elle survient en général à partir du dixième jour, alors que l'enfant termine sa période d'état; ou bien la situation semblait s'améliorer et apparaît alors ce qu'on a appelé le syndrome cardiogastrique ou syndrome secondaire de la diphtérie maligne, ou bien la période d'état continuait à évoluer sans manifestations cliniques bien nettes d'aggravation ou de guérison.

Brusquement, en quelques minutes, la pâleur devient extrême, le pouls s'accélère, s'affole et devient incomptable, l'enfant s'écroule inerte dans son lit, sa respiration s'arrête et il meurt malgré tous les soins.

Quelquefois ces signes sont précédés dans les vingt-quatre ou quarante-huit heures par une pâleur persistante et accrue, par des vomissements, signes à peu près constants, le vomissement pouvant exister aussi comme un symptôme précédant immédiatement la syncope et la mort.

Nous avons observé une fois une violente douleur abdominale, une autre fois une crise d'agitation précédant la syncope mortelle.

Dans trois de ces cas, où les constatations anatomopathologiques purent être faites complètement, elles nous montrèrent des lésions hémorragiques atteignant la médullaire et la corticale avec, dans le cas 26, des raptus hémorragiques déjà anciens. Il est à noter cependant que dans un cas (observation XXI) à côté de surrénales gravement lésées, les reins présentaient de très grosses lésions de dégénérescence.

L'observation XXVI, avec ses lésions surrénales anciennes, nous permet de conclure que le syndrome surrénal ne se manifeste le plus souvent que tardive-

ment, bien que les lésions puissent exister déjà depuis quelque temps.

Le syndrome clinique de défaillance surrénale est le plus souvent un syndrome terminal suraigu mortel.

Les symptômes bactériologiques. — Le fait que les angines diphtériques malignes donnent un exsudat abondant, à recouvrement superficiel mou et facilement détachable en partie, fait prévoir que l'examen direct de l'exsudat prélevé, par simple frottement avec l'écouvillon, donnera, après coloration au bleu ou mieux encore au Gram, une préparation où se montreront nettement les bacilles de Loeffler.

Le fait exact dans son ensemble comporte cependant quelques restrictions.

Sans vouloir pour le moment préjuger de la part que prend dans la malignité diphtérique l'association au Loeffler d'autres microbes virulents, il n'en est pas moins vrai que les parties superficielles de la fausse membrane, ramollies, presque nécrotiques, réduites à l'état de lambeaux sphacelés, flottants dans la gorge, présentent surtout à l'examen bactériologique direct des microbes associés de divers ordres. Il ne faut pas s'attendre à trouver à leur examen sur la lame de verre une préparation presque pure de bacilles de Loeffler, ils y existent bien, mais peu nombreux, perdus au milieu d'une quantité considérable de globules de pus ou de fibrine, de microbes associés, de virulence et de valeur pathogénique variables.

Pour avoir une certitude, pour voir vraiment à l'examen direct le bacille de Loeffler dans un état de pureté suffisant pour affirmer sa nature, il importe d'aller chercher le prélèvement dans l'intérieur même du revêtement pseudo-membraneux au delà du putrilage superficiel, dans la vraie fausse membrane, au contact même de l'amygdale.

Certes, il est souvent difficile de prolonger même de quelques secondes, le prélèvement déjà pénible pour un enfant aussi gravement touché que ceux auxquels nous faisons allusion, mais cette précaution est indispensable, et avec un peu d'habitude, on arrive facilement à atteindre la fausse membrane vraie. Le prélèvement une fois effectué dans ces conditions sera ensemencé sur sérum de bœuf coagulé et examiné directement.

Nous n'insisterons pas sur la présence du bacille de Loeffler et de ses formes différentes. Il va sans dire que sa présence est d'une constance absolue; dans les angines malignes, on le trouve le plus souvent sous ses trois formes : longue, moyenne et courte. La présence du bacille court est celle qui est le moins fréquemment notée, nombreux sont les cas où l'on ne trouve que des Loeffler longs.

Le bacille diphtérique recherché au moyen de cette technique est presque pur dans de nombreux cas. Nous disons presque pur, ne comptant pas comme association microbienne véritable, les quelques cocci trouvés çà et là au hasard du parcours de la préparation; cette réserve faite, nous avons noté parmi nos observations vingt et un cas où l'examen direct ne montra que du Loeffler.

L'association streptococcique depuis longtemps étudiée dans les travaux de Marfan et de ses collaborateurs ne nous a pas paru être d'une grande fréquence; il est vrai que nos cultures ont été faites sur sérum de bœuf coagulé, milieu d'élection pour le bacille de Lœffler, mais beaucoup moins propice au développement du streptocoque ou du pneumocoque, microbes semblant former l'association la plus fréquemment rencontrée; d'autre part, il est bien difficile, sinon impossible, de dire si la chaînette de cocci à Gram positif que montre un examen direct, sans autres caractères est bien une chaînette de streptocoques, d'entérocoques, ou même de pneumocoques prenant parfois cette disposition. Mais il est des cas cependant où la culture sur sérum de bœuf, après vingt-quatre heures, nous a montré que le bacille de Lœffler n'était pas le seul microbe en cause. Nous avons vu avec lui des diplocoques à Gram positif qui prenaient par passage sur ce milieu des caractères plus précis que ceux fournis par l'examen direct, et dans les quelques cas où la culture nous montra une association susceptible d'être cataloguée, nous avons noté, deux fois seulement, l'association au streptocoque, sept fois l'association au pneumocoque seul ou concurremment avec le streptocoque ou un bacille du type colibacillaire.

Mais, nous le répétons, notre technique de recherches est incomplète. Il eût fallu pour avoir une idée précise des microbes en cause, pousser plus loin les investigations, cultiver sur milieux électifs (milieu au sang, milieu glucosé du type milieu T), rechercher les lésions

expérimentales, en un mot, faire un travail qui aurait largement dépassé les limites que nous nous étions proposées.

Plusieurs fois, nous avons trouvé des associations avec des cocci que nous n'avons pu davantage individualiser. Nous notons, dans un cas, l'association avec des spirilles du type habituel des voies digestives supérieures. Dans un autre, la gorge présentait des fausses membranes où fourmillait le Loeffler, et dans le nez existait un coryza où l'examen bactériologique montra seulement du pneumo-bacille. Dans un autre, enfin, en même temps que le Loeffler, existait dans la gorge l'oïdium albicans du muguet, vraisemblablement secondaire.

Il ne nous semble pas pouvoir tirer de cette étude bactériologique une conclusion pronostique certaine, ni une interprétation possible de la malignité diphtérique. Nous ferons remarquer simplement que *dans 50 pour 100 des cas il s'est agi de diphtéries d'apparence bactériologique pure, dans 50 pour 100 des cas de diphtérie associée à des microbes divers, dont les plus fréquents furent le streptocoque et le pneumocoque.*

Nous n'avons pas fait d'hémoculture pour rechercher les diplocoques spéciaux que Deguy et Legros étudièrent avec Marfan sous les noms de *diplococcus hemophilus perlucidus* ou *albus*.

Nos examens anatomo-pathologiques ne purent être poussés très loin du côté bactériologique, car la vérification ne put être faite que vingt-quatre heures après la mort, et les cadavres ont été, pour la plupart,

injectés au formol dans l'heure ou les deux heures qui suivirent le décès.

Sur les coupes d'organes nous n'avons jamais rencontré de bacilles diphtériques. Poty, dans sa thèse, cite trois cas où le bacille de Lœffler fut rencontré dans le sang pur ou associé.

CHAPITRE II

MODES D'ÉVOLUTION. — LES FORMES ÉVOLUTIVES

ÉVOLUTION DE L'ANGINE DIPHTÉRIQUE MALIGNE

L'angine diphtérique maligne n'est pas forcément une angine mortelle. Nos 42 observations se décomposent en 29 cas de morts et 13 cas de guérisons, ce qui nous conduit à un pourcentage de décès de 70 pour 100 environ, contre 30 pour 100 d'évolutions favorables.

Envisageons d'abord comment évoluent les diphtéries malignes qui guérissent.

A. LES DIPHTÉRIES MALIGNES CURABLES

Leur évolution peut être simple ou compliquée.

1° ÉVOLUTION SIMPLE. — Si l'évolution simple sans incident, régulière vers la guérison progressive, se

rencontré parfois, c'est, à n'en pas douter, *la plus rare éventualité*.

Dans deux de nos observations (obs. XVII et XXXVII), la maladie a suivi ce cours heureux. Sous l'influence de la sérothérapie énergique et intense, sous l'influence du traitement local et général, la température tombe assez lentement. Le premier symptôme d'amélioration semble être la détersion de la gorge; les fausses membranes tombent, se reproduisent parfois, mais moins volumineuses, moins épaisses, plus nacrées et moins grises; elles finissent par disparaître complètement vers le dixième ou douzième jour, ou bien persistent plus longtemps sans complications, ce qui est rare.

L'œdème périganglionnaire du cou rétrocede, ne laissant plus percevoir à la palpation que les ganglions seuls, durs et encore gros pendant quelques jours.

La diurèse se rétablit. *L'albuminurie diminue pour disparaître, mais toujours progressivement. La quantité d'azote retenue dans le sang s'abaisse elle aussi, le leucocytose décroît progressivement.*

L'aspect du malade est meilleur. Sa pâleur, quoique souvent persistante, est moins intense, les joues se recolorent, les lèvres deviennent plus rouges, la tension artérielle se relève. Tous ces phénomènes durent environ quinze jours, et l'on peut admettre qu'après huit à dix jours d'évolution de la période d'état, auxquels succèdent les quinze jours de l'évolution régulière vers la guérison complète sans incident, le malade est à l'abri des accidents graves et peut sortir de l'hôpital après un séjour de vingt-cinq jours à un mois au mi-

nimum; mais cette évolution heureuse est rare, nous l'avons observée deux fois seulement, c'est-à-dire dans environ 4,5 pour 100 des cas.

2° EVOLUTIONS COMPLIQUÉES. — Beaucoup plus souvent l'angine diphtérique maligne tout en évoluant vers la guérison complète peut présenter dans son décours des manifestations, les unes légères, les autres graves, témoignant de l'intense imprégnation toxique de l'organisme qui lutte encore; et tout d'abord deux cas bénins, du moins dans leurs conséquences immédiates, sont à envisager :

a) Il existe des malades qui ayant eu à la période d'état une forme grave guérissent sous l'influence du traitement convenablement appliqué, mais chez lesquels persiste à leur sortie de l'hôpital, c'est-à-dire à la guérison complète, un léger disque d'albumine dans les urines.

Faut-il admettre que chez ces malades l'albuminurie persistante est l'indice d'une atteinte rénale qui peut se réveiller un jour et faire évoluer ceux qui en sont porteurs vers une néphrite chronique ultérieure?

D'après les observations de sa thèse, Mollon l'affirme. Pour nous, rien ne nous permet encore d'être affirmatif; ce que nous pouvons constater, c'est que ces malades présentant de l'albuminurie persistante sont relativement fréquents parmi ceux qui ont guéri leur diphtérie maligne; nous en avons noté quatre, soit un tiers des malades guéris; il est à noter que ces malades n'ont pas évolué régulièrement vers la guérison, mais ont vu leur marche vers la conva-

lescence entrecoupée d'autres accidents, tels que les paralysies; nous remarquerons encore que dans trois de ces cas, l'albuminurie était massive, accompagnée de cylindrurie chez un seul malade. Dans la dernière observation, l'albuminurie n'apparut qu'à la période d'état.

La conclusion qui se dégage de pareils faits vient encore corroborer l'opinion que nous avons émise au début de ce travail : le rein est toujours atteint, plus ou moins, dès le début, puis c'est à la période d'état que les lésions sont le plus importantes. Enfin, vers le déclin de la maladie, quand tous les autres signes ont disparu, *l'atteinte rénale se manifeste encore chez un tiers des malades par de l'albuminurie persistante.*

b) D'autre part, nous avons noté chez une de nos malades, l'apparition au onzième jour d'une grosse adénite cervicale suppurée qui, ouverte chirurgicalement, donna issue à un verre de pus; l'examen bactériologique du pus n'a pas été consigné. Dans un autre cas, l'évolution fut coupée par l'apparition au dix-huitième jour d'une adénite sus-claviculaire du type inflammatoire spontanément résorbée en quelques jours.

Tous ces phénomènes sont sans importance pronostique immédiate, mais dans d'autres cas vont apparaître des signes marquant l'atteinte du système nerveux par le bacille et sa toxine.

c) Les paralysies diphtériques des diphtéries malignes curables sont fréquentes (6 cas sur 12 observations de guérisons, c'est-à-dire 50 pour 100 de nos cas curables).

Ces paralysies sont tardives, ne surviennent jamais avant le onzième jour au moins de l'évolution, c'est-à-dire une fois que la période d'état est, sinon terminée, du moins sur son déclin. On peut les voir apparaître jusqu'au trentième jour après le début de l'affection.

Elles peuvent être localisées au voile du palais ou bien s'étendre chez des enfants où la guérison semble progressivement se faire avec régularité ; ou bien, au contraire, chez des enfants où persistent *une pâleur légère et des cultures positives du mucus pharyngé*.

Leur évolution est classique, nous n'y insisterons pas : le début se fait en général par une paralysie du voile du palais avec nasonnement et reflux des liquides par le nez.

Tout peut s'en tenir là, et la paralysie n'est qu'un simple incident, ne progressant pas vers des manifestations plus graves, guérissant en un temps plus ou moins long, ou bien encore (et ces cas semblent aussi fréquents) on voit se produire progressivement des troubles de l'accommodation ; puis, soupçonnant une extension possible du côté des membres inférieurs, on constate par leur recherche systématique l'abolition des réflexes rotuliens. Progressivement s'installe ainsi la classique paraplégie flasque.

Le plus souvent tout s'arrête là grâce au traitement, ces phénomènes paralytiques s'atténuent et disparaissent ; les réflexes reviennent, d'abord faibles puis normaux, la marche est à nouveau possible, les troubles visuels diminuent, la paralysie du voile régresse et le malade évolue vers la guérison.

Nous n'insisterons pas davantage sur l'évolution de ces paralysies, nous n'en avons pas vu persister, elles ne sont dans les cas curables qui nous occupent que des incidents d'apparence assez grave, prolongeant la durée de la maladie, mais, en réalité, sans danger réel pour le malade, à condition d'être d'apparition tardive et d'être limitées dans leur extension, énergiquement, dès le début par un traitement approprié.

Nous noterons enfin que l'un de nos malades a présenté au vingt-deuxième jour de petits signes cardiaques : tachycardie avec embryocardie, assourdissement des bruits du cœur sans souffle ni galop ; ces signes, d'ailleurs sans autre manifestation fonctionnelle ou générale, ont complètement disparu au trentième jour.

En somme, les diphtéries malignes qui guérissent, guérissent rarement sans incident, et la conclusion qu'il importe de tirer de cette étude est que, tant que le trentième jour environ n'est pas atteint, tout convalescent de diphtérie grave, même évoluant sans incident vers la guérison, doit être attentivement et journellement surveillé pour dépister chez lui les premiers signes d'atteinte cardiaque, d'atteinte nerveuse, d'atteinte rénale aussi.

Au moindre symptôme, on serait impardonnable de ne pas réinstituer immédiatement le traitement sérothérapique après les précautions d'usage de désensibilisation ainsi que nous l'avons fait dans le cas rapporté dans l'observation XX.

B. COMMENT MEURENT LES DIPHTÉRIES MALIGNES

Lorsque l'évolution des diphtéries malignes va se faire vers l'exitus, les phénomènes morbides peuvent rentrer dans deux grands cadres cliniques :

1° Ou bien l'évolution générale est celle d'une maladie aiguë se terminant rapidement par le dénouement fatal;

2° Ou bien le dénouement est plus lent, l'évolution subaiguë vers la mort.

Nous considérons comme aigus les cas se terminant par la mort après une durée qui n'excède pas huit à dix jours. Nous rapportons six cas terminés avant cinq jours d'évolution, ce sont les cas à évolution suraiguë.

Que l'évolution soit aiguë ou suraiguë, la symptomatologie générale reste la même, et ce qui différencie ces cas les uns des autres c'est seulement leur durée; ils constituent dans leur ensemble une seule et même forme évolutive; mais le plus fréquemment la maladie a une durée qui oscille autour de huit jours, ce sont les cas ordinaires, aigus (20 cas).

Dans certaines de nos observations sur le détail desquels nous reviendrons, l'évolution a atteint une durée de près d'un mois (3 cas). Ces formes lentes ou prolongées présentent certaines particularités, ce sont les plus rares, mais il importe de les bien connaître car leur évolution est insidieuse, leur gra-

tivité extrême et d'autant plus terrible qu'on la redoute moins.

Nous étudierons d'abord ces formes mortelles à évolution lente, et nous verrons ensuite comment évoluent les syndromes aigus ou suraigus.

1^o Les formes mortelles à évolution lente.

Nous avons déjà dit que ce sont les plus rares. Marfan les avait entrevues et en avait amorcé la description en signalant des faits extrêmement rares (3 cas constatés par lui) formant la transition entre l'angine maligne et l'angine commune, où les caractères de l'angine du début se rapprochent plus de ceux de l'angine commune et où cependant, dans les jours qui suivirent le retour de la gorge à l'état normal, il avait observé un syndrome secondaire analogue à celui qui succède aux angines malignes, et terminé par la mort.

Nous avons vu au début de ce mémoire qu'il y avait deux sortes d'angines malignes : celles qui sont malignes d'emblée, et celles qui succèdent à une angine commune. Il y a enfin, et ce sont les cas qui nous occupent maintenant, des angines d'apparence locale banale ou d'intensité moyenne dues au bacille de Loeffler qui évoluent cependant ultérieurement comme des diphtéries malignes, mais plus lentement que les angines malignes vraies, formes trompeuses dont on ne soupçonne pas la gravité ; elles sont malignes dans leur évolution, insidieuse et lente vers la

mort plus que dans leur allure locale. La durée moyenne de ces formes oscille autour de trente jours.

Nos cas concernent des malades âgés de quatre à seize ans, et leur évolution est à peu près semblable.

Le début de l'affection se rapproche soit de la diphtérie banale (obs. VII, XLII) soit de la diphtérie maligne, d'intensité moyenne, l'albuminurie dans les deux cas où le début fut observé à l'hôpital était importante et accompagnée de cylindrurie. Sous l'influence du traitement par le sérum, la gorge se nettoie, l'haleine perd sa fétidité légère, les fausses membranes ne se reproduisent plus.

Cependant la température ne tombe pas complètement, elle persiste subfébrile autour de 38 degrés. *On trouve encore des bacilles de Lœffler dans la gorge nettoyée*, mais surtout l'enfant reste abattu, *pâle*, on ne saurait trop insister sur la valeur pronostique de ce symptôme, c'est plus qu'une pâleur de déglobulisation, elle n'est pas seulement blafarde et jaunâtre comme celle des anémiés (l'anémie est nulle ou très peu importante), c'est une pâleur intense, les téguments livides présentent une sorte de vernis brillant presque caractéristique, et l'aspect de cette pâleur rappelle celle des grands azotémiques adultes ; elle s'accroît encore au fur et à mesure de l'évolution. *L'albuminurie* persiste nette, et vers le quinzième ou vingtième jour de l'évolution apparaît une *paralysie du voile*. Le dosage de l'urée sanguine montre de la *rétenion azotée* (dans un de nos cas 0 gr. 92 par litre à ce moment, 1 gr. 28 dans un autre). Quelques jours se passent dans cet état intermédiaire sans qu'apparaissent de nouveaux

phénomènes (à noter dans un cas quelques phénomènes convulsifs) puis progressivement s'installent des symptômes graves.

La paralysie ne régresse pas. Elle peut rester localisée au voile, ou au contraire s'étendre et toucher l'accommodation et les membres inférieurs. Elle franchit rarement ce stade, mais cependant elle peut le dépasser, et l'observation VII nous offre un type de paralysie progressive atteignant successivement le voile du palais, les membres inférieurs et supérieurs, les muscles cervico-dorsaux, la musculature intestinale et bronchique, et en fin de compte entraînant la mort par encombrement bronchique et signes de congestion pulmonaire terminale.

D'ordinaire, l'examen pulmonaire est complètement négatif, et cependant s'installe une *dyspnée* modérée d'abord, puis progressivement croissante qui, dans nos observations du moins ne réalise jamais le type de Cheyne-Stokes vrai.

Le pouls reste rapide autour de 120-130, la température oscille entre 38-39 degrés, irrégulière avec des rémissions brusques. La tension artérielle est entre 80 et 95 avec l'appareil de Gallavardin, la somnolence est de règle. Au cœur, on constate soit un galop net (obs. XLII) ou bien un petit souffle systolique de la pointe avec des bruits du cœur sourds et rapides, affectant parfois le type embryocardique ; l'hépatomégalie n'est pas constante, nous l'avons constatée une fois sur trois.

Vers le vingt-cinquième jour, les phénomènes notés précédemment s'aggravent ; l'albuminurie s'accuse

ainsi que la cylindrurie. l'oligurie augmente et tend vers l'anurie, la pâleur est effrayante, l'enfant dyspnéique s'agite, son *amaigrissement* apparaît intense sous la forme d'une véritable *fonte musculaire rapide*, l'insomnie est la règle à cette période.

Toute ingestion alimentaire ou aqueuse provoque un *vomissement immédiat* : à partir de ce moment on peut considérer la mort comme certaine, elle se produira fatalement en quatre jours au plus tard, dans la persistance de l'accentuation des phénomènes de collapsus et précédée parfois d'une crise d'agitation.

Telle est l'évolution que nous avons pu voir se réaliser avec une similitude presque frappante dans nos observations. La durée fut analogue dans tous les cas, elle n'a pas atteint depuis le début cliniquement appréciable jusqu'à l'exitus terminal plus de trente jours. La durée moyenne est de vingt-cinq à vingt-six jours.

Dans ces cas nous croyons que le syndrome de défaillance terminale comporte la défaillance de la plupart des appareils importants, mais que *les manifestations rénales et surrénales sont prédominantes*, d'ailleurs deux de nos observations furent suivies d'examens anatomo-pathologiques complets, l'un (Dr André Chaix) montra d'énormes lésions du rein, de petites lésions, congestives surtout des surrénales, quelques altérations légères du myocarde et des espaces portes ; l'autre examen (obs. XLII, Dr Bernheim) ne montra aucune lésion surrénale ou cardiaque, mais d'énormes lésions de glomérulo-néphrite prédominant sur les tubes contournés.

Ces deux examens concordent et apportent une

preuve de plus à ce fait que nous avançons au début : la mort des diphtéries malignes arrivant au milieu des symptômes du syndrome secondaire de Marfan ou en dehors de lui est souvent le fait de la défaillance rénale et de la défaillance surrénale, il est plus rarement causé par les défaillances cardiaques seules.

Cliniquement d'ailleurs, nombre des signes présentés par ces malades : pâleur, albuminurie, dyspnée *sine materia*, somnolence avec crises d'agitation, ressemblent assez bien à ce qu'on observe dans les azotémies lentes ; la rétention azotée manifeste prouve encore davantage s'il est possible le rôle considérable joué dans l'évolution du syndrome tardif par l'insuffisance rénale.

2° Les formes aiguës mortelles.

Nous diviserons cette partie de l'étude clinique en formes suraiguës durant moins de cinq jours et en formes aiguës vraies de durée moyenne égale à dix jours environ. Si les signes sont approximativement les mêmes, la terminaison n'est pas seulement d'apparition plus brusque dans les formes suraiguës ; elle comporte aussi quelques particularités. Dans les cas suraigus, en effet, la malignité apparaît d'emblée, elle est locale et générale, il ne s'agit plus de début possible par une angine d'apparence commune ou d'intensité moyenne. Le premier examen de l'enfant fait faire à coup sûr le diagnostic de malignité.

a) LES FORMES A ÉVOLUTION SURAIGUË

Leur durée n'excède pas cinq jours. Les six cas que nous avons étudiés concernent des malades dont l'âge varie de trois à seize ans. Les signes de malignité apparaissent d'emblée et après vingt-quatre heures environ d'évolution le malade est en pleine période d'état.

Marfan avait reconnu la gravité toute particulière de ces formes, et admettait qu'il existait deux variétés d'angines malignes qui tuaient sûrement dans les premiers jours quelle que soit la thérapeutique qu'on pouvait leur opposer. La plus grave et la plus rapide est celle dans laquelle la diphtérie s'étend à l'arbre respiratoire, l'autre est la forme hémorragique.

Nos cas se divisent à peu près de cette façon : quatre malades présentèrent des signes témoignant de l'envahissement respiratoire, un présenta une forme hémorragique, un autre présenta une forme hypertoxique sans localisation autre qu'une azotémie élevée.

1° ÉVOLUTION VERS L'EXTENSION LARYNGO-TRACHÉO-BRONCHIQUE.

Dès l'entrée à l'hôpital, le petit malade se présente comme atteint de croup (toux rauque et voix éteinte, dyspnée du type laryngé avec tirage et cor-

nage, ralentissement des mouvements respiratoires), la gorge est tapissée dans son entier de fausses membranes grisâtres et sales. L'haleine est fétide, la cyanose marquée des lèvres tranche sur la pâleur intense du reste du visage, l'auscultation pulmonaire rapide est difficile, le cornage laryngé masque tout bruit normal ou anormal; on ne sait pas dire si les bronches et les poumons sont envahis.

Devant la persistance et l'acuité des phénomènes dyspnéiques, on pratique d'urgence le tubage laryngé. Deux cas se produisent, ou bien les manœuvres du tubage soulagent le malade : le larynx est alors seul envahi; il est rare en effet qu'une fausse membrane soit rejetée moulant le trajet trachéo-bronchique; ou bien, enfin, le tubage correctement pratiqué ne soulage en aucune façon la dyspnée, l'obstacle siège au-dessous et la maladie trachéo-bronchique ou broncho-pulmonaire est bien souvent au-dessus des ressources de la thérapeutique.

En dehors des cas extrêmement rares d'expulsion de fausses membranes trachéo-bronchiques, la sérothérapie reste impuissante à enrayer les progrès du mal; autant par intoxication que par asphyxie, les petits malades sont emportés au milieu de la succession lamentable des signes respiratoires. Cette évolution des diphtéries malignes est fréquente, toute la thérapeutique mise en œuvre ne peut dans la plupart des cas sauver le malade.

2° LA FORME HÉMORRAGIQUE.

Ainsi que Marfan le fait remarquer, il ne suffit pas qu'une angine maligne s'accompagne d'épistaxis ou de saignements de la gorge au moment de la chute des fausses membranes pour qu'elle soit qualifiée justement d'hémorragique. Les petits saignements locaux sont l'apanage classique et banal de l'angine diphtérique maligne. Il faut en plus qu'il y ait véritablement hémorragie nasale ou pharyngée et surtout hémorragie cutanée pour que s'individualise cette forme.

Les épistaxis sont constituées par du sang rouge difficilement coagulable, elles ne cèdent pas au traitement général habituel des hémorragies, mais se reproduisent avec une constance désespérante par une seule narine le plus souvent : le sang de ces épistaxis, dont une partie s'évacue à l'extérieur par le nez, dont l'autre stagnant dans le pharynx, s'étale en nappes dans ce milieu infecté, constitue un excellent milieu de culture pour les germes divers pullulant dans le pharynx des malades dont l'haleine présente une odeur vraiment repoussante.

Sur la peau apparaissent des *taches purpuriques* disséminées siégeant en n'importe quel point du corps, *Leur valeur pronostique est considérable*. Nous n'avons jamais vu guérir un malade ayant présenté du purpura au cours d'une angine maligne.

Les hémorragies peuvent se faire par le tube diges-

tif, sous forme de melœna ou de vomissements de sang noir.

La scène se déroule rapide en quelques jours. La mort survient au milieu des signes croissants de la toxémie à évolution accélérée encore chez ces sujet affaiblis par la spoliation sanguine.

Les formes hémorragiques peuvent d'ailleurs durer plus longtemps que les quatre ou cinq jours qui caractérisent la forme suraiguë, mais dans les cas d'évolution plus lente (obs. II, IX, XI) les hémorragies sont abondantes sans être profuses, la terminaison est la même — ce sont des formes toujours mortelles.

3° LA FORME TOXIQUE SURAIGUE.

Cette forme ne présente aucune particularité notable, si ce n'est que la symptomatologie locale est au maximum : énormes fausses membranes gris noirâtre avec cou proconsulaire très marqué. La symptomatologie générale est celle d'un grand intoxiqué : pâleur extrêmement intense, diminution considérable de la quantité des urines qui sont albumineuses et présentent des cylindres, prostration traversée de poussées d'agitation invincible, délire surtout de parole, *azotémie marquée autour de 1 gr. 50*, et enfin mort sans autre signe que la progression inéluctable des phénomènes toxiques.

L'observation qui illustre assez bien cette forme a déjà été citée au cours de ce travail (obs. XXI). La maladie a évolué quatre jours sous le masque d'une

angine de Ludwig, et pendant son séjour à l'hôpital, le sujet n'est guère sorti d'une prostration accusée que pour délirer, l'autopsie montra l'intégrité macroscopique des divers organes, sauf des reins; l'azotémie s'élevait à 1 gr. 31 par litre. Là encore la mort est survenue au cours d'une insuffisance rénale manifeste et prépondérante.

Nous rapprocherons de ces diverses formes à évolution extrêmement rapide les cas étudiés par le professeur Mouriquand dans la thèse de son élève Bourquard; dans cette forme, accompagnée de paralysie très précoce du voile, le syndrome immédiat primitif est un syndrome toxique extrêmement marqué: les malades ont d'emblée un pouls petit, accéléré, irrégulier parfois, les urines contiennent une grosse quantité d'albumine, la mort survient en quelques heures ou en quelques jours par des accidents cardiaques.

Il y a plus, car, poursuivant l'étude plus avant, Bourquard ajoute que ces cas sont le fait d'intoxication foudroyante probablement due au bacille de Loeffler pur, dans lesquels les accidents généraux (troubles cardiaques et rénaux) prennent le pas sur les accidents locaux: angine et paralysie du voile.

Parmi les observations rapportées par Bourquard, nous relevons six cas de diphtérie maligne mortelle.

b) LES FORMES AIGÜES VRAIES

Leur durée moyenne est de huit jours environ depuis les premières manifestations cliniques jusqu'à

la mort du sujet ; elle ne dépasse jamais dix à onze jours au maximum. Nos 18 observations sont à ce sujet susceptibles d'être divisées au point de vue évolutif de la façon suivante :

4 observations sont inutilisables du seul point de vue clinique, car l'évolution y est notée incomplètement, tant avant l'entrée à l'hôpital que pendant le séjour ; nous ne savons pas exactement la durée de la maladie et ses signes de début ; nous ne savons pas plus exactement les signes qui précédèrent la mort. Aussi les éliminons-nous de notre description pour n'en conserver que le compte rendu anatomo-pathologique qui montre la fréquence presque constante d'énormes lésions rénales dans les diphtéries aiguës mortelles.

Les 14 autres observations se décomposent comme suit : 4 observations témoignent d'une évolution cliniquement manifestée par des symptômes respiratoires du type croupal.

Les autres (10 cas) se subdivisent en cas où l'on peut invoquer cliniquement et au point de vue anatomo-pathologique, une pathogénie surrénale expliquant la mort, et en cas où rien ne laisse supposer l'atteinte surrénale et où l'examen clinique révéla des signes d'azotémie signés par le dosage de l'urée sanguine. Il existe des cas à symptomatologie mixte réno-surrénale (obs. XXI, XXV, XXVI), nous les ferons rentrer dans l'un ou l'autre cadre, suivant la prédominance de l'un ou l'autre syndrome et suivant la prédominance des lésions sur l'un ou sur l'autre appareil ; nous verrons enfin les cas où la mort survint au cours d'une défaillance cardiaque.

1° Nous insisterons peu sur les cas terminés par diphtérie laryngée ou laryngo-trachéo-bronchique, leur symptomatologie est analogue dans cette forme aiguë à celle que nous avons décrite au chapitre précédent ; la durée est seulement un peu plus longue. Notons au passage que l'un des malades (obs. II) a présenté, en dehors de la dyspnée dont les résultats immédiats de la trachéotomie et l'examen anatomo-pathologique signèrent l'origine laryngée un syndrome clinique net d'azotémie terminale : hémorragies par le nez et par la bouche, prostration accentuée, respiration irrégulière avec pauses respiratoires et ébauche de Cheyne-Stokes ; urée sanguine, 1 gr. 40. Cet enfant, profondément intoxiqué, présentait donc un croup dont les manifestations respiratoires ont cédé à la trachéotomie, puis secondairement alors qu'il ne mourait pas de l'asphyxie mécanique dont la trachéotomie l'avait délivré, il finissait par succomber à des manifestations toxiques à localisation rénale : véritable syndrome clinique et chimique d'azotémie que vérifia l'examen anatomique.

Nous ne voulons pas dire par là que toute localisation respiratoire grave de la diphtérie s'accompagne d'azotémie et encore moins que toutes les diphtéries malignes qui meurent, meurent avec un syndrome azotémique ; nous voulons simplement montrer au passage que, même dans les cas où la mort aurait pu être expliquée par un syndrome asphyxique, elle peut être, si on élimine les phénomènes mécaniques de l'asphyxie par un traitement approprié, le fait d'une intoxication à localisation prédominante sur le rein.

Les trois autres observations où la mort survint en huit à dix jours par complications respiratoires (obs. I, XXXIV et XXIV) ne présentent aucune particularité digne d'être notée.

2^o LES ÉVOLUTIONS VERS L'INSUFFISANCE SURRÉNALE.

Le type répondant le mieux à la description classique du syndrome de défaillance surrénale est à notre avis représenté par le cas de l'enfant porteur d'une angine maligne traitée par le sérum et au cours de laquelle, en dehors de l'albuminurie moyenne, on ne note pas de signes témoignant de l'atteinte grave de l'un quelconque des appareils importants.

L'évolution semble devoir se faire vers la guérison. Il n'y a pas de cylindres dans les urines, pas de paralyse; la tension artérielle se maintient autour de 9, 10, mais la pâleur reste persistante.

En dehors de ce symptôme, rien ne prédispose donc particulièrement à l'inquiétude quand brusquement l'enfant, resté très pâle et souvent après avoir absorbé un léger repas, est brutalement pris de phénomènes syncopaux : la pâleur devient effrayante, les mouvements respiratoires sont brefs et superficiels, le pouls filiforme et rapide. On met immédiatement en œuvre la thérapeutique habituelle des syncopes graves ; le traitement est impuissant, l'enfant meurt malgré tous les soins.

A l'autopsie, on trouve des hémorragies des surrénales, rarement macroscopiques ; le plus souvent, elles

sont microscopiques, ou bien il s'agit de lésions de dégénérescence, non seulement hémorragiques, mais destructives et atrophiques.

Dans d'autres cas, la symptomatologie est mixte, les lésions elles aussi sont mixtes.

Chez les malades porteurs de lésions rénales manifestes se traduisant au moins par de l'albuminurie avec cylindrurie, on voit apparaître, au dixième ou onzième jour, une plus grande pâleur et assez rapidement des signes de collapsus précédés ou non de vomissements. La mort arrive ainsi dans cette rapide scène syncopale (obs. IX et XXI).

Dans des cas voisins, la symptomatologie mixte s'enrichit encore de signes qui témoignent de la plus grande importance du rôle joué dans la scène clinique par la défaillance rénale qui tend à prendre le pas (obs. XXV et XXVI).

Dans ces formes, la mort arrive au milieu de signes rappelant franchement la symptomatologie de la défaillance surrénale brusque, mais elle est précédée de quelques phénomènes un peu anormaux : l'albuminurie augmente dans les derniers jours et assez rapidement s'installe du délire avec agitation considérable, accompagné ou non de phénomènes convulsifs ; des vomissements apparaissent et l'enfant meurt dans une syncope. *Dans de telles observations, la vérification anatomique montre des lésions des capsules surrénales et des lésions au moins aussi importantes des reins.*

3^o L'ÉVOLUTION VERS L'INSUFFISANCE RÉNALE : L'azotémie diphtérique mortelle.

Il s'agit alors de cas où, à l'examen clinique comme à l'examen anatomique, on ne peut incriminer dans la genèse de la mort aucune autre manifestation de la toxi-infection que ses déterminations rénales.

On ne rencontre pas de phénomènes respiratoires d'origine broncho-pulmonaire. Il ne survient pas de mort subite avec des phénomènes syncopaux suraigus. Il n'existe pas non plus de paralysie, mais au contraire des signes locaux et généraux pouvant être rapportés à la déficience rénale, que contrôle cliniquement la rétention azotée élevée dans le sang, et anatomiquement la prédominance considérable des lésions des reins.

L'âge de nos malades (obs. IV, XI, XII et XL) varie de trois à six ans; nous ne considérons pas pour cela que cette évolution soit l'apanage exclusif de l'enfance : Mollon a rapporté des observations de néphrite azotémique chez des adultes.

La période d'état évolue encore. L'albuminurie est marquée avec ou sans cylindrurie, la pâleur est intense; assez fréquemment l'angine du début a revêtu la forme hémorragique, et les manifestations hémorragiques continuent à se reproduire : épistaxis à répétition, purpura, et même dans un cas, vomissements de sang noir.

Le dosage de l'urée dans le sang montre une

azotémie s'élevant à 1 gramme environ (0 gr. 94 minimum à 1 gr. 57 maximum dans nos cas particuliers).

Le plus souvent, la scène azotémique débute par de la céphalée avec vomissements; ce ne sont pas les vomissements terminaux, ils surviennent quatre à cinq jours avant la fin, incoercibles, se voyant même loin des repas, en même temps, il existe de la somnolence et dans cet état prostré l'enfant pousse de temps en temps un cri plaintif.

Le pouls est faible, rapide et souvent irrégulier: au cœur on perçoit de nombreuses extrasystoles ou un bruit de galop gauche présystolique, les bruits du cœur peuvent aussi être assourdis et montrer une tendance au rythme pendulaire.

L'oligurie est marquée (250 cc. environ). Progressivement, l'enfant sort de sa torpeur, s'agite, délire légèrement, mais dans la plupart des cas doucement: il présente quelques crises convulsives et meurt lentement, sans phénomènes brutaux de collapsus, emporté par la progression des signes graves qu'il présentait.

L'évolution totale ne dépasse pas douze jours, les premières manifestations évolutives apparaissent autour des quatrième, cinquième jours.

Ce sont des manifestations azotémiques (azotémie, céphalée, délire, crises convulsives, somnolence, vomissements qui finissent par emporter le petit malade.

Ainsi évoluent les angines diphtériques malignes. Or. Marfan étudiant une épidémie parisienne signala

pour la première fois sous ce nom le syndrome secondaire de la diphtérie maligne ; Sevestre l'avait déjà décrit sous le nom de syndrome cardio-gastrique ; après une apparence trompeuse de guérison locale survient toute une série de phénomènes de gravité croissante : paralysie du voile, hépatomégalie, dilatation cardiaque avec bruits assourdis, embryocardie, pâleur extrême, vomissements et bradycardie. Ces cas sont fréquents, la scène complète se déroule en douze à quinze jours habituellement, quelquefois en un temps plus long.

Les cas aigus sont les plus fréquents sans doute, mais ils ne sont pas toujours les plus caractéristiques ; ceux que nous avons décrits, nous les avons fait rentrer dans les évolutions vers l'insuffisance surrénale ou rénale des formes que nous avons appelées formes aiguës vraies ; les autres, à évolution subaiguë, sont ceux que nous avons appelés formes mortelles à évolution lente.

L'opinion de Marfan, d'ailleurs, est que les lésions cardiaques jouent un rôle important dans les phénomènes observés pendant la vie et qu'elles sont le plus souvent la cause déterminante de la mort, mais pour lui il n'est pas légitime de les considérer comme seules en jeu dans les accidents de l'angine maligne.

Nous ne nions pas l'origine cardiaque de certaines morts dans les diphtéries malignes, nous répétons que tous les organes sont atteints par la toxémie, mais le cœur est moins fortement touché que le rein ou les surrénales, et cliniquement en dehors des signes de

défaillance myocardique qui peuvent exister seuls, on se rend compte que ces signes cadrent souvent avec ceux qui sont décrits au cours de l'insuffisance surrénale (faiblesse des bruits du cœur, tachycardie et assourdissement des bruits par perte de tonicité du myocarde) ou de l'insuffisance rénale des néphrites aiguës (bruit de galop, extrasystoles, souffle fonctionnel d'insuffisance mitrale).

Anatomiquement enfin, les lésions cardiaques sont inconstantes, et bien souvent trop minimes en regard de l'énormité des lésions réno-surrénales pour entraîner la conviction.

A n'en pas douter, la défaillance myocardique est capable d'entraîner par insuffisance de la diurèse aqueuse, de l'azotémie par oligurie; cette azotémie peut se voir dans toutes les affections qui s'accompagnent de stase cardiaque; nous croyons que ce n'est pas, dans la diphtérie maligne, son origine habituelle; pour nous elle relève surtout de la néphrite.

L'examen anatomo-pathologique montre bien le substratum anatomique de ces symptômes dans les désordres considérables existant dans le rein.

Nous sommes loin d'introduire une notion nouvelle; la thèse de Mollon rapportant de nombreuses observations de néphrite diphtérique azotémique apporte un appui à notre conception; la mort de nombreuses diphtéries malignes est le fait de lésions rénales graves et de l'intoxication azotée qui en est la conséquence.

L'azotémie de la diphtérie maligne s'ajoute à la toxémie générale pour créer un état complexe où

entrent en scène d'autres organes atteints, c'est ce qui explique que le syndrome azotémique dont la signature chimique est si fréquente soit rarement obtenue à l'état de pureté dans son évolution clinique.

4° L'ÉVOLUTION VERS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.

Pour qu'on puisse vraiment parler de mort par le cœur, il faut que le sujet ait présenté, au cours même de l'évolution de son angine maligne, des signes (soit du côté du pouls, soit du côté tensionnel, soit à l'auscultation), qui traduisent l'atteinte myocardique, et que, d'autre part, les constatations nécropsiques tant macroscopiques que microscopiques aient montré des lésions sinon prépondérantes, du moins suffisamment nettes du muscle cardiaque.

Or, il faut bien admettre que ces lésions sont rares, si les manifestations cliniques d'origine cardiaque sont fréquentes au cours de l'évolution de la diphtérie grave. Le syndrome d'insuffisance surrénale, la néphrite aiguë expliquent suffisamment dans la plupart des cas les signes cardio-vasculaires, si bien que leur apparition traduit bien sans doute l'atteinte cardiaque, mais une atteinte qui n'est que secondaire à la lésion primordiale et prépondérante de l'appareil réno-surrénal.

Néanmoins, il existe des malades qui ont eu des signes et des lésions cardiaques accusés, mais il faut bien reconnaître aussi que jamais, dans les observations que nous avons eues entre les mains, nous n'avons

retrouvé cliniquement et anatomiquement un syndrome pur de défaillance cardiaque; toujours lorsque l'examen anatomique a été complet, il s'est agi de lésions concomitantes d'autres appareils, reins et surrénales surtout, suffisamment accusées pour laisser un doute sur la nature exacte de la défaillance terminale mortelle. Ce qui fait prévoir l'insuffisance cardiaque, ce sont les signes cliniques d'ordre cardio-vasculaire : hypotension avec tachycardie importante autour de 140, et surtout assourdissement des bruits avec ou sans embryocardie.

L'association de l'embryocardie et de l'assourdissement des bruits semble bien constituer un symptôme de grosse valeur.

Le pouls radial est presque imperceptible, parfois même irrégulier au point d'être incomptable; au cœur on trouve des extrasystoles ou un galop.

Pendant deux ou trois jours cet état cardio-vasculaire reste sans changement, puis le petit malade voit progressivement ses extrémités se refroidir, l'aire de matité cardiaque augmente, le pouls se ralentit jusqu'à une bradycardie parfois considérable et l'enfant meurt le plus souvent subitement dans une syncope. La défaillance cardiaque des diphtéries malignes est une défaillance brusque qui tue en quelques minutes.

A la vérification anatomique, on trouve un cœur mou, flasque, s'étalant sur la table : sa coloration prend quelquefois le ton feuille morte.

Mais, nous le répétons, cette évolution est rare, le plus souvent le myocarde est ferme, normalement coloré à l'examen macroscopique; d'autre part, les

signes cliniques de sa défaillance sont le plus souvent expliqués comme étant des signes secondaires à des défaillances surrénales ou rénales retentissant sur le myocarde.

DEUXIÈME PARTIE

LES LÉSIONS ANATOMIQUES
LE PRONOSTIC
DES ANGINES DIPHTÉRIQUES MALIGNES

CHAPITRE PREMIER

LES LÉSIONS ANATOMIQUES

ÉTUDE ANATOMIQUE DES LÉSIONS DES REINS, DES SURRÉNALES,
DU CŒUR, CONSTATÉES DANS VINGT CAS MORTELS

EXAMEN DES LÉSIONS

Dans la plupart des examens anatomo-pathologiques que nous avons pratiqués, ainsi que nous l'exposons dans un mémoire récent, nous avons suivi une technique rigoureuse.

Dans l'appréciation des lésions, surtout histologiques, on ne peut admettre comme manifestations pathologiques ayant existé pendant la vie de simples altérations cadavériques; on ne peut se mettre à l'abri de ces causes d'erreurs que par une fixation précoce des organes, surtout importante pour des appareils fragiles comme l'appareil surrénal.

Aussi, toutes les fois que cela nous a été possible, nous avons, très rapidement après la mort, dans l'heure ou les deux heures qui la suivirent, injecté du formol salé dans les artères (1 litre environ de solution ordinaire de formol salé dans l'artère fémorale). Ainsi l'autolyse post-mortem a-t-elle été réduite au minimum.

Ces précautions nous semblent indispensables pour la lecture des dégénérescences tubulo-glomérulaires du rein, et aussi et surtout pour l'étude des lésions anatomiques des surrénales. Nous insisterons peu sur ce chapitre anatomo-pathologique, nous contentant après un rapide exposé des conceptions antérieures de présenter les résultats globaux que nous avons obtenus chez nos malades.

1^o LÉSIONS RÉNALES.

Brault et Egas-Monis admettent la plus grande fréquence du gros rein congestif avec ou sans points hémorragiques périphériques.

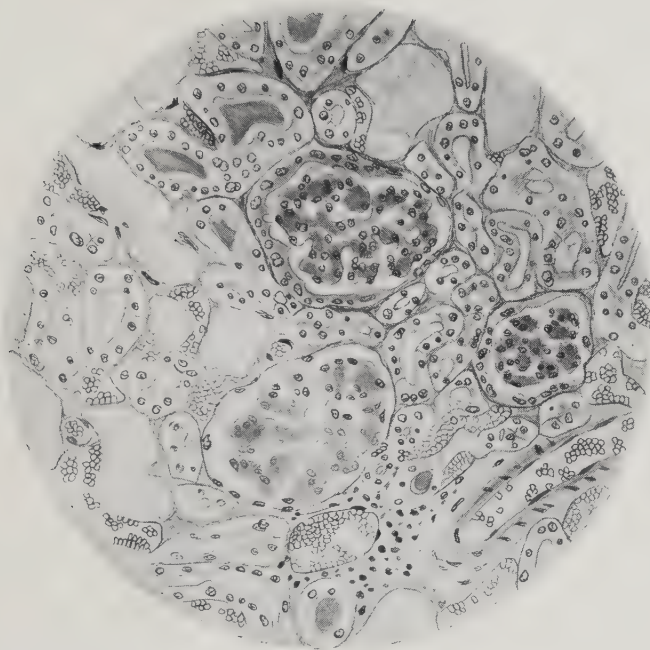
Marfan conclut, d'après Heubner et Flamini, qu'au point de vue macroscopique on rencontre surtout un rein soit normal, soit blanchâtre ou mou, le rein gros dur et rouge étant plus rare ; il peut y avoir mélange de ces lésions.

D'après Aviragnet, Weill-Halle et P.-L. Marie, les reins sont de volume normal, blanchâtres et mous, plus rarement gros et rouges, ils présentent parfois des lésions qui caractérisent la congestion et d'autres lésions dégénératives.

Les reins que nous avons observés dans l'ensemble des cas vérifiés après la mort avec ou sans syndrome clinique de néphrite nous ont montré des modifications macroscopiques presque constantes.

Le plus souvent le rein est augmenté de volume, mais il peut être normal, et, à la coupe, la modification

FIGURE I



Remarquer la dilatation vasculaire généralisée, le gonflement et l'hyperplasie de l'endothelium de Bowmann, les cylindres contenus dans plusieurs tubes et la nécrose complète de certains tubes à côté d'autres complètement sains. — A côté d'un glomérule, un point d'inflammation interstitielle.

la plus fréquemment rencontrée est la pâleur véritablement intense de la corticale qui peut être diminuée d'épaisseur; cette pâleur de la substance corticale fait contraste avec la congestion cyanique toute particulière des pyramides, congestion avec teinte violacée ou lilas, surtout marquée vers la base des pyramides où se dessinent assez nettement les trajets veineux engorgés.

La décortication est assez facile. La néphrite, quand elle existe, est aiguë. Les adhérences capsulaires n'ont pas eu le temps de se faire avant la mort.

Dans l'ensemble des faits, et toute proportion gardée, le rein semble réaliser le plus souvent l'aspect macroscopique du gros rein blanc.

Microscopiquement, il est classique d'admettre la glomérulo-néphrite hémorragique expérimentale. D'après les auteurs (Morel, Egas-Monis, puis Aviragnet et ses collaborateurs), tout en reconnaissant dans l'ensemble les lésions glomérulaires, il faut admettre la fréquence des lésions tubulaires.

Il y a, évidemment, des lésions du glomérule; elles ne sont ni constantes ni très marquées. Les lésions des tubes sont beaucoup plus fréquentes et semblent aussi plus caractéristiques.

Le plus souvent, ce que l'on constate au niveau du glomérule, c'est un épaissement de l'endothélium de la capsule de Bowmann avec un très léger exsudat à son intérieur et quelquefois un minime coagulum fibrino-leucocytaire au point d'abouchement de l'artère afférente; dans certains cas on peut voir une congestion anormale des glomérules, mais ce ne sont pas les lésions prédominantes.

Pour l'appréciation des lésions tubulaires, il ne faut pas tenir grand compte de l'abrasion cellulaire et de la desquamation épithéliale observées dans des pièces où la fixation fut parfois défectueuse, mais attacher une grande importance au contraire à la présence d'îlots sains à côté d'autres altérés pour pouvoir affirmer que ces derniers sont lésés et non pas modifiés après la mort.

C'est surtout dans les zones tubulaires que la néphrite s'accuse : dans certains cas, l'épithélium complètement détruit est tombé dans la lumière du tube et ce que l'on observe le plus couramment c'est, à la place de l'épithélium détruit, une mince ligne protoplasmique prenant bien les colorants acides, sans formation nucléaire à son intérieur ; en d'autres points, on voit apparaître des polynucléaires de plus en plus nombreux, les uns à peu près normaux, les autres modifiés au point d'avoir une morphologie voisine de celle des globules de pus, et il existe en certains points une telle diapédèse et des éléments si modifiés qu'on peut presque parler de zones abcédées.

Les lésions hémorragiques sont extrêmement fréquentes, et leur localisation d'élection semble bien être aux environs des tubes droits. Elles se présentent sous la forme de raptus, les uns récents, les autres plus anciens, manifestant leur apparition par des thrombus déjà en voie d'organisation et de petites hémorragies interstitielles plus ou moins importantes avec infiltration de pigment sanguin.

En somme, les lésions sont du type de celles observées dans les néphrites aiguës, avec du côté du glomér-

rule de la congestion surtout sans véritable glomérulite; du côté des tubes, la néphrite s'accuse davantage par les lésions épithéliales certaines, la présence de cylindres et l'existence de petits raptus vasculaires avec thrombus et infiltration de pigment ocre dans des zones nettement atteintes alternant avec des zones d'apparence normale.

2° LÉSIONS DES SURRÉNALES.

Marfan, dans ses leçons cliniques, les considérait comme rares au cours de la diphtérie; nous avons vu que les expérimentateurs, bactériologistes et histologistes, constatèrent quelques années après des lésions à peu près constantes et pour eux caractéristiques qui revêtaient le plus souvent le type hémorragique, macroscopique ou microscopique.

Ce sont rarement chez l'homme des lésions macroscopiques à l'inverse de ce que l'on voit chez l'animal en expérience, mais les lésions histologiques sont très fréquentes et assez nettes.

D'après les auteurs récents, les lésions revêtent le type de l'hyperhémie pouvant aller jusqu'aux suffusions sanguines détruisant une portion du parenchyme: les lésions portent à la fois sur les vaisseaux (congestion, hémorragie), sur le tissu interstitiel (infiltration diapédétique ou franchement hémorragique) et sur le parenchyme frappé dans la corticale comme dans la médullaire.

Les cas que nous avons examinés ne nous ont

pas montré de lésions macroscopiques vraiment nettes.

Mollon signale un hématome de la grosseur d'une noisette au niveau d'un pôle surrénal dans un cas de mort subite; nous avons signalé un cas où nous avons pu constater une petite hémorragie collectée dans la surrénale, sous la forme d'un petit bloc de la grosseur d'une tête d'épingle en verre.

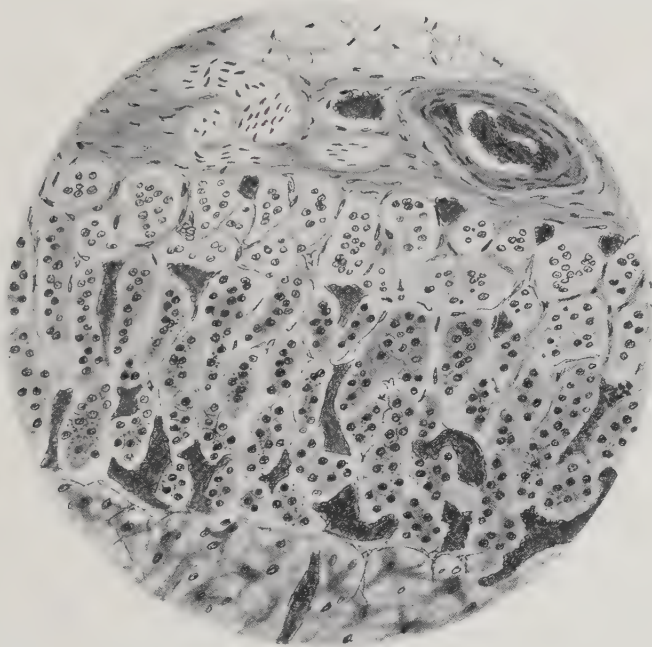
A l'ouverture du cadavre, surtout après injection formolée, les surrénales apparaissent de volume apparemment normal, de couleur violacée et présentent parfois de petites suffusions hémorragiques à leur surface; ces suffusions sont toujours extrêmement minimales.

Microscopiquement, les lésions sont très fréquentes et toujours marquées; elles prédominent en deux points, la corticale et la zone d'union cortico-médullaire.

Dans la substance corticale, les lésions sont des lésions hyperhémiques et congestives allant jusqu'à l'hémorragie sous forme de raptus sanguins, témoignant de leur diffusion relative par la présence de pigment ocre, infiltrant les cellules au voisinage des vaisseaux; le maximum de l'hémorragie, le maximum des lésions congestives ou hyperhémiques est au niveau de la zone d'union cortico-médullaire.

Quant à la médullaire, surtout sur les pièces convenablement fixées, elle apparaît comme saine, et en tous cas, lorsqu'elle présente des signes de congestion, l'organe est tout entier le siège de phénomènes congestifs, et la médullaire n'est jamais lésée seule.

FIGURE II



Dessin demi-schématique d'une coupe de surrénale montrant
les hémorragies de la corticale.

Cette extravasation sanguine corticale ne va pas sans créer des désordres parenchymateux plus ou moins importants, si bien qu'autour des points qui sont le siège de dilatation vasculaire avec effraction et issue du sang en dehors des vaisseaux, les trabécules sont parfois véritablement disloqués par l'hémorragie interstitielle.

En somme, d'après les examens anatomiques, les lésions surrénales sont extrêmement fréquentes, sous forme de congestion avec hémorragie, détruisant parfois les travées cellulaires de la corticale, surtout à la ligne de jonction cortico-médullaire où ces lésions prédominent. La médullaire est beaucoup plus rarement atteinte.

3° LES LÉSIONS CARDIAQUES.

Nous n'insisterons pas sur le rappel des diverses opinions de ceux qui étudièrent la question des lésions cardiaques dans la diphtérie maligne. Nos vérifications anatomiques, sans préjuger des signes avec lesquels est survenue la mort, nous autorisent à affirmer que les lésions cardiaques sont relativement moins importantes et beaucoup moins fréquentes qu'on ne le disait jusqu'à présent.

L'appréciation des lésions est difficile; nous donnerons l'ensemble de nos résultats :

L'examen macroscopique du cœur dans quatorze cas montra un cœur d'aspect normal, non décoloré, de consistance ferme. Nous insistons sur le fait que le

cœur présente le plus souvent une consistance ferme et une couleur normale, il est loin de ressembler au gros cœur mou feuille morte.

Dans cinq autres cas, le cœur était mou et flasque, présentant un peu de dilatation de ses cavités, sa couleur est signalée trois fois normale, une fois un peu pâlie, une fois feuille morte.

Nous avons rencontré deux fois des caillots adhérents dans l'oreillette, mais jamais de caillots apexiens macroscopiques organisés.

Dans les autres cas, l'examen macroscopique du cœur ne fut pas mentionné.

Microscopiquement, il y a lieu de distinguer les lésions endocarditiques et les lésions myocarditiques. Histologiquement, on voit des lésions allant depuis l'œdème sous-endocardique jusqu'à l'endocardite apexienne intense avec caillots organisés; cette dernière lésion nous a paru rare.

Au point de vue des lésions myocarditiques, elles semblent rares, on voit des faisceaux musculaires, surtout sous-endocardiques, présenter à leur entour des infiltrations de globules rouges ou de globules blancs, mais le fait ne paraît pas fréquent, nous n'en avons relevé que deux observations.

L'appréciation des lésions cardiaques est difficile. L'examen du cœur devrait porter sur des coupes faites au niveau des oreillettes, au niveau de la paroi ventriculaire, à la pointe et loin de la pointe, enfin, sur le faisceau primitif; mais, cependant, ce qui ressort de nos examens, forcément incomplets, c'est que dans l'ensemble les lésions cardiaques sont relative-

ment rares et peu intenses ; elles semblent plus fréquentes sur l'endocarde et sur la partie apexienne de cet endocarde que sur les fibres musculaires cardiaques dont on note bien souvent l'intégrité histologique.

CHAPITRE II

LE PRONOSTIC DES ANGINES DIPHTÉRIQUES MALIGNES

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'AZOTÉMIE

Nous avons vu au cours de l'étude clinique que les auteurs basaient leur pronostic sur la constatation de certains signes de la période d'état, témoignant par leur présence de la gravité de l'infection, et aussi sur l'apparition, au cours de l'évolution, des signes successifs qui caractérisent le syndrome secondaire de la diphtérie maligne.

C'est ainsi que Marfan signale, comme formes extrêmement graves, celles qui se compliquent d'extension à l'arbre respiratoire sous forme de croup ou surtout de diphtérie trachéo-bronchique.

A sa suite, nous avons admis l'extrême gravité des formes accompagnées d'hémorragies diverses, et nous avons fait remarquer au cours de ce travail la gravité pronostique que comportait l'apparition sur la peau de taches purpuriques. Ce signe est d'une importance considérable : il signifie, quand il apparaît, une telle imprégnation toxique de l'organisme que la mort est fatale à plus ou moins longue échéance.

Enfin Marfan admet encore une autre forme sûrement mortelle qu'il décrit sous le nom de forme destructive, et où les lésions locales sont telles qu'après la chute des fausses membranes apparaissent sur la muqueuse nettoyée des ulcérations superficielles ou profondes.

Mais le pronostic d'une diphtérie maligne quelle que soit sa forme et quels que soient les symptômes associés, est toujours grave; même quand au dixième, douzième jour on croit avoir gagné la partie il faut savoir se méfier d'une pâleur persistante, signe capital dont il faut rechercher l'existence et les variations : une pâleur persistante, surtout si elle est croissante, est d'un pronostic extrêmement mauvais; l'enfant qui la présente doit être systématiquement surveillé, tous les jours.

L'apparition d'une paralysie est un symptôme en général fâcheux au cours des formes malignes, d'autant plus grave que la paralysie est plus précoce. A notre avis, ce signe comporte obligatoirement le maintien ou la reprise du traitement sérique et la lutte contre les possibilités de défaillance surrénale. Tout peut se limiter à une paralysie du voile, mais cependant aucun signe ne permet de penser que cette paralysie n'est pas le symptôme de début d'une extension ascendante de l'atteinte du névraxe ou bien si elle n'est pas le prélude d'un syndrome secondaire qui va bientôt dérouler son dramatique cortège de symptômes inquiétants, surtout si la paralysie coexiste avec de la pâleur et de l'apathie.

Le syndrome secondaire, de réalité clinique incon-

testable, est un syndrome de pronostic à peu près fatal, mais il ne faut pas cependant considérer comme signifiant forcément une évolution vers la mort les seuls signes cardio-vasculaires du syndrome secondaire : l'augmentation de la matité cardiaque est difficile à constater par la percussion, l'assourdissement des bruits du cœur, le rythme fœtal, l'affaiblissement du pouls peuvent se voir seuls ou avec une hépatomégalie légère, sans que pour cela les petits malades meurent fatalement ; mais dans l'ensemble, la présence de ces signes coexistant avec la paralysie du voile, la fatigue, la pâleur doivent faire redouter les symptômes précurseurs de la mort.

Nous avons insisté plus haut sur l'importance du vomissement, nous en avons décrit les caractères : tardif, il peut être unique, précédant de peu la syncope mortelle, précoce, il se répète jusqu'à devenir incoercible.

Tous ces signes n'acquièrent une véritable valeur clinique certaine que s'ils sont groupés ; un vomissement au cours d'une diphtérie n'est qu'un signe banal, de même qu'une pâleur légère, mais ce sont l'intensité des signes, leurs caractères spéciaux, et les caractères de ceux qui les accompagnent qui créent le complexe clinique d'allure grave ou au contraire sans portée pour le pronostic.

Les signes d'insuffisance surrénale ont eux aussi une grande valeur à ce point de vue, nous les avons décrits au cours de l'évolution, nous n'y reviendrons pas, il faut chercher à les dépister ; leur étude et leur recherche sont difficiles : l'hypotension, les troubles

dus à la perte de la tonicité du myocarde doivent être suivis systématiquement pour se faire une idée de la persistance ou de la diminution d'action de la toxine sur l'organisme tout entier.

Nous avons essayé de montrer au cours de cette étude que les modifications de la leucocytose prenaient une assez grande importance dans l'étude pronostique des angines diphtériques malignes. *Une leucocytose d'emblée marquée autour de 25.000 indique une forme particulièrement grave. La leucocytose diminue si la maladie évolue favorablement, et de 25.000 tombe aux environs de 10 à 11.000 vers le début de la convalescence; elle augmente au contraire si des phénomènes nouveaux surviennent dans l'extension de la toxémie et si la maladie doit avoir une évolution fatale. Une augmentation de la leucocytose accompagne toujours une aggravation, une diminution, un mieux même passager.*

Enfin toute angine diphtérique maligne comportant à son début une leucocytose légère (10 à 11.000 par exemple) n'est pas forcément une forme relativement bonne; la portée pronostique de ce signe n'est pas donnée par un seul examen, elle ne peut être que le résultat d'examens suivis et successifs qui vont montrer quelle va être son évolution : *l'augmentation progressive de la leucocytose indique, même dans les cas apparaissant comme de gravité moyenne, une aggravation de la maladie et conditionne un pronostic au moins réservé.*

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'AZOTÉMIE DES DIPHTÉRIES MALIGNES

A ne considérer que les résultats globaux, nous dirons que tous les malades chez lesquels les signes cliniques seuls nous firent faire le diagnostic d'azotémie diphtérique ont évolué vers la mort, et ceux chez lesquels le diagnostic eut besoin d'être étayé par un dosage de l'urée dans le sang eurent une évolution analogue dans tous les cas de rétention azotée.

Au contraire, les angines, même d'apparence grave, où le dosage ne montra pas de rétention azotée, évoluèrent les unes vers les complications mortelles, comme la diphtérie trachéo-bronchique par exemple, les autres vers la guérison.

Reprenant en détail l'étude de nos observations à ce point de vue, nous avons signalé :

4 cas de malades ayant présenté un syndrome clinique d'azotémie ; l'évolution de la maladie leur fut fatale.

Parmi les malades qui eurent au cours de leur évolution à l'hôpital un dosage d'urée sanguine pratiqué, nous distinguerons ceux dont l'azotémie dépassait 0 gr. 50 par litre, cas à azotémie élevée, de ceux dont le taux était inférieur à 0 gr. 50, quantité que nous considérons comme répondant à l'azotémie normale maxima.

Les cas à azotémie élevée sont au nombre de 10 : 9 sont morts, 1 seul a guéri, après avoir présenté

0 gr. 81 d'urée dans le sang. Il est à noter que ce cas particulier (obs. XVII) ne présentait comme signes de malignité que des fausses membranes blanc grisâtre, sans inflammation de la muqueuse, et deux gros ganglions sous-maxillaires engorgés; le début avait été brutal par des frissons, de la dysphagie et une température à 39°5, mais il n'existait pas de pâleur; il semble donc s'agir d'une angine d'intensité moyenne plus que d'une angine maligne véritable.

Mais à nous en tenir aux seuls cas de malignité avérée, nous pouvons admettre que l'*azotémie élevée s'est toujours comportée comme un signe de pronostic fatal*; il ne semble pas que la durée de la maladie ait été modifiée par la plus ou moins grande quantité d'urée retenue; nous retrouvons des chiffres à peu près identiques pour des évolutions rapides et pour des évolutions lentes.

La quantité oscille entre 0 gr. 75 et 1 gr. 57; on peut admettre, en principe, que toute azotémie au-dessus de 0 gr. 75, survenant au cours d'une diphthérie pharyngée maligne certaine, est un symptôme qui conditionne ou accompagne un pronostic fatal.

Les cas de guérison que nous avons observés parmi ceux qui ont comporté un dosage d'urée sanguine, sont des cas où le taux de l'azote retenue n'a pas dépassé 0 gr. 50 (nous excepterons évidemment l'observation XV, où le chiffre obtenu est de 0 gr. 51, c'est-à-dire un chiffre limite). Les sept cas de guérison auxquels nous faisons allusion ont eu une quantité d'urée sanguine comprise entre 0 gr. 10 et 0 gr. 51.

Il ne s'ensuit pas comme corollaire que toute diph-

térie maligne sans azotémie doit guérir, le diphtérique ne meurt pas uniquement par défaillance rénale ; nous avons montré la fréquence et l'importance des lésions des autres organes (surrénales en particulier) ; certains meurent aussi par défaillance cardiaque directe ou indirecte, tous syndromes auxquels viennent parfois se surajouter les déficiences hépatiques et les atteintes bulbaires par le microbe et sa toxine, mais il est bien certain que le facteur rénal joue un rôle considérable dans le complexe de défense organique contre les agressions toxiques.

Sa défaillance presque complète, dont témoigne l'élévation du taux de l'urée sanguine, prouve par sa mesure relativement facile l'intense travail de destruction qui se poursuit dans l'organisme tout entier et sur ses appareils les plus importants. C'est ce qui explique en partie la valeur considérable du symptôme azotémie dans l'appréciation générale de la résistance organique et de l'issue de la lutte entre l'organisme et sa toxine.

L'angine diphtérique maligne est extrêmement grave dans son ensemble ; il apparaît cependant, d'après Lereboullet et ses collaborateurs, que le pronostic se soit amélioré par l'emploi systématique d'extraits surrénaux et de doses massives de sérum antidiphtérique, mais on n'en est pas moins très désarmé contre les lésions rénales et leurs manifestations. La mortalité globale, d'après notre statistique personnelle, oscille autour de 70 pour 100, contre environ 30 pour 100 de guérisons.

TROISIÈME PARTIE

PATHOGÉNIE DE LA MALIGNITÉ DIPHTÉRIQUE ESSAI D'INTERPRÉTATION DE LA MALIGNITÉ DIPHTÉRIQUE

CHAPITRE PREMIER

PATHOGÉNIE DE LA MALIGNITÉ DIPHTÉRIQUE

ESSAI D'INTERPRÉTATION

PATHOGÉNIE DE LA MALIGNITÉ DIPHTÉRIQUE

Depuis que l'étude clinique a distingué les deux formes habituelles de l'angine diphtérique en formes communes et en formes malignes, les auteurs se sont efforcés de rechercher les causes de la malignité diphtérique et de se rendre compte quels étaient dans l'évolution morbide la raison d'être de cette malignité et l'appareil dont la lésion intense conditionnait la mort si fréquente dans les cas observés.

Dans cet ordre d'idées, on peut dire que de nombreuses hypothèses ont été agitées, étudiées, vérifiées par des auteurs, et lorsqu'on passe en revue ces diverses études, on s'aperçoit que quelques-unes ont bien perdu de leur valeur à la lumière de faits nouveaux, que les autres enfin, tout en gardant chacune leur part de vérité, ne sauraient en aucune façon être exclusives.

En pratique, ainsi que le dit Marfan, la différence

entre les formes banales et les formes malignes ne peut être le fait que de deux facteurs :

1^o Ou bien l'angine due au bacille de Loeffler est maligne parce que le Loeffler n'est pas seul en cause et qu'à son action s'ajoute l'action d'autres microbes virulents ;

2^o Ou bien l'angine n'est maligne que parce que le bacille de Loeffler, doué d'une virulence spéciale, crée par ses toxines extrêmement actives des lésions suffisantes pour entraîner rapidement la mort.

1^o LA THÉORIE DES ASSOCIATIONS MICROBIENNES : LA STREPTO-DIPHTÉRIE.

Mise en lumière par les premiers travaux de Sevestre et Martin, cette théorie fut longtemps acceptée, le bacille de Loeffler donne l'angine diphtérique banale ; sur cette angine loefflerienne viennent se surajouter des microbes nouveaux, les streptocoques qui, par leur action propre et leur virulence particulière d'abord, puis surtout par leur association avec le Loeffler, entraînent une gravité particulière : les expériences de Roux et Yersin sur l'association strepto-diphtérique avaient apporté des notions expérimentales relativement probantes.

Depuis les travaux de Marfan et de ses collaborateurs, Deguy et Legros en particulier, on admet que le streptocoque, souvent associé au bacille de Loeffler, produit seulement des accidents infectieux, tels que l'adénite cervicale suppurée ou la pleurésie purulente.

éléments d'aggravation, mais sans rapport avec l'intoxication diphtérique.

D'ailleurs, l'association strepto-diphtérique est inconstante dans les angines diphtériques malignes, et nos recherches bactériologiques, bien qu'incomplètes, nous permettent d'affirmer la minime fréquence de cette association.

2° LES THÉORIES DE L'HYPERINTOXICATION : L'ANGINE HYPERTOXYQUE.

La malignité relève de l'intoxication lœfflerienne seule : il n'y a pas une diphtérie pure donnant les formes banales et une diphtérie associée créant la forme maligne. Le bacille de Lœffler seul, par sa toxine, est responsable de l'angine maligne.

Le problème revient à se demander comment agit la toxine diphtérique, sur quel appareil elle se fixe avec élection et quelles lésions elle crée pour entraîner une telle gravité d'évolution.

a) *Les localisations cardiaques.*

D'abord étudiées par Marfan et Barbier, elles jouent, à n'en pas douter, dans un certain nombre de cas, un rôle important.

Faut-il admettre que c'est la lésion primordiale, celle à laquelle il faut rapporter les morts de la diphtérie maligne dans le plus grand nombre de cas ?

Nous ne le croyons pas. Certes la thrombose car-

diague et ses manifestations emboliques existent. l'endocardite apexienne se rencontre, les divers troubles du rythme signalés et étudiés par Aviragnet et Lutembacher témoignent bien de la lésion Hissienne, la myocardite signe son existence par des altérations anatomiques de la fibre cardiaque, mais un fait domine malgré tout cette explication pathogénique, c'est que les lésions anatomiques du cœur, même à l'analyse histologique, sont relativement bien peu fréquentes en regard du nombre vraiment considérable des cas où l'on ne trouve pas de lésions cardiaques appréciables, et où même, dans l'étude clinique de chaque cas envisagé, on peut considérer la défaillance fonctionnelle du cœur comme secondaire à la défaillance d'autres organes beaucoup plus souvent et beaucoup plus fréquemment atteints que le myocarde. Les défaillances de l'appareil surrénal ou du rein retentissent sur le cœur et créent alors, dans la plupart des cas, les signes cardiaques observés.

b) *Les lésions bulbaires.*

Le point de départ de cette hypothèse se trouve dans les diverses recherches qui montrèrent l'affinité de la toxine diphtérique pour la substance nerveuse, recherches que vinrent confirmer les travaux ultérieurs sur les paralysies diphtériques depuis les expériences de Babonneix jusqu'aux travaux de Paul Durand.

On a décrit ainsi des paralysies nucléaires surtout du pneumogastrique qui seraient dues à des atteintes toxiques des noyaux d'origine, hypothèse séduisante qui expliquerait bien les troubles gastro-intestinaux,

respiratoires et cardiaques que Sevestre avait décrits sous le nom de syndrome cardio-gastrique.

Rocaz avait décrit des dégénérescences cellulaires dans les noyaux des vagues expliquant les morts subites. Aubertin et Babonneix n'ont pas retrouvé ces lésions.

Paul Durand retrouve dans le bulbe la protubérance et les nerfs craniens des bacilles diphtériques, et il admet que de la fausse membrane le bacille suit les nerfs pour se rendre dans le bulbe et la protubérance.

Il est certain que des cas isolés sont possibles où la mort s'explique par une paralysie bulbaire, mais les lésions sont difficiles à apprécier sur des appareils aussi fragiles et aussi différenciés et d'autre part les signes cliniques de l'atteinte nerveuse sont loin d'être constants dans les cas cependant mortels de la diphtérie maligne.

c) *Les lésions surrénales et la théorie surrénale.*

Les lésions des capsules surrénales sont presque constantes dans les diphtéries malignes, soit que les malades aient été emportés dans l'évolution ordinaire de la maladie, soit qu'ils aient présenté le stade du syndrome secondaire de la diphtérie maligne.

Il est certain que la défaillance surrénale est un facteur extrêmement important dans l'évolution d'une diphtérie, l'insuffisance peut se manifester dès les premières attaques du mal, et la diminution de la sécrétion adrénalinique n'est qu'un des éléments conditionnant la malignité; le rôle des surrénales, d'ailleurs incomplètement connu, est beaucoup plus vaste : la

carence surrénale se manifeste aussi bien par la diminution des fonctions antitoxiques que de la fonction adrénalinogène.

Les examens histologiques d'ailleurs montrent la localisation presque élective des lésions sur la substance corticale à laquelle il est classique d'attribuer cette fonction antitoxique; la substance médullaire sécrétrice d'adrénaline présente toujours moins de lésions.

Les théories physiologiques classiques admettent l'intervention des glandes surrénales dans la destruction des produits toxiques d'origine neuro-musculaire: leur insuffisance permettrait la rétention dans le sang de ces produits de déchet et l'intoxication que l'on constate au cours des angines diphtériques malignes serait ainsi en partie expliquée.

L'insuffisance de la fonction angiotonique explique les tendances au collapsus et les syncopes qui se produisent à la fin de l'affection.

Et ainsi nous nous rallions aux conclusions d'Oppenheim et Lœper, de Martin et Darre qui tendent à prouver la pathogénie surrénale des accidents tardifs de la diphtérie; nous admettons de plus que cette pathogénie peut jouer à toutes les périodes de l'évolution de la diphtérie maligne tant par la carence de la fonction antitoxique que par celle des fonctions angiotoniques.

La thérapeutique vient apporter encore de nouveaux faits capables d'asseoir sur des bases plus solides cet aperçu de la malignité. Lereboullet transforme le pronostic des angines diphtériques malignes en faisant

absorber systématiquement à leurs porteurs des extraits surréniaux totaux en même temps qu'il leur fait subir un traitement sérothérapique intense.

d) *Les lésions rénales.* — **Rôle de l'azotémie dans la malignité diphtérique.**

L'étude du sang montre que l'azotémie est un des éléments essentiels de l'intoxication diphtérique.

Quelle est l'origine de cette azotémie ?

L'étude suivie de nombreux cas cliniques permet de comprendre que la rétention azotée dans le sang des diphtériques est le fait de la néphrite aiguë si fréquente dans ces cas. l'anatomie pathologique confirme ce fait.

Les malades étudiés sont des enfants atteints de diphtérie maligne chez lesquels l'alimentation ne peut entrer en ligne de compte dans la production d'urée en excès, ils sont soumis en effet au régime strict de la diète hydrique, leur alimentation ne comporte en aucune façon un élément azoté, elle a pour base l'eau et se compose parfois seulement d'un litre quotidien d'eau lactosée.

D'autre part, la défaillance cardiaque entraîne par la stase et l'oligurie qui en sont la conséquence une augmentation du taux de l'urée sanguine. Nous avons montré plus haut ce qu'il fallait comprendre par oligurie diphtérique. Cette oligurie est inconstante, la diurèse est parfois normale chez les malades à azotémie élevée, et si dans l'ensemble des observations la

diurèse est diminuée, il ne faut pas attribuer forcément cette diminution de la quantité des urines à l'élément stasique discutable quand les lésions rénales sont si fréquentes et si prépondérantes.

Dans l'ensemble des faits l'azotémie diphtérique semble relever de deux facteurs :

L'imperméabilité rénale ;

La désassimilation exagérée et la désintégration cellulaire.

A ces deux facteurs s'ajoute parfois, mais non toujours, l'oligurie, c'est un facteur inconstant, et qui, en tous cas, n'est jamais seul ; l'oligurie est toujours, dans les cas de diphtérie maligne, quand elle existe, associée à l'imperméabilité rénale ; ce n'est pas une oligurie de stase.

L'imperméabilité rénale est signée par des preuves anatomiques irréfutables : les lésions rénales des diphtéries malignes sont des lésions de néphrite aiguë à prédominance sur les tubes contournés.

On sait, d'autre part, que l'uréogénèse hystolytique peut être le fait de toxines ou d'agents microbiens dans les infections graves, par simple dissociation protéique ; la rétention azotée peut aussi être expliquée pour Achard et Leblanc par l'utilisation réparatrice des albumines.

L'organisme, rapidement intoxiqué par ces divers poisons chimiques, ne peut le plus souvent réagir victorieusement, car les organes de défense sont eux-mêmes atteints. Le foie joue, semble-t-il, son rôle dans la lutte antitoxique, et nous admettons la synergie fonctionnelle du rein et du foie, organe vicariant du

rein insuffisant. Avec un rein insuffisant, un foie normal accentue la destruction des poisons que le rein laisse accumuler dans l'organisme.

Or, dans les diphtéries malignes, le foie est lésé aussi et parfois gravement; nos études anatomiques et nos recherches cliniques ont peu porté sur les lésions et les manifestations hépatiques, mais dans les quelques examens qui le concernent, le foie a montré des traces nettes de son atteinte, le gros foie diphtérique n'est macroscopiquement presque jamais un foie cardiaque, mais, au contraire, un foie infectieux. Malade comme le rein, sa fonction de vicariance est nulle, il ne peut plus détruire les poisons du sang circulant, ces poisons s'accumulent et tuent le sujet.

CHAPITRE II

ESSAI D'INTERPRÉTATION DE LA MALIGNITÉ DIPHTÉRIQUE

Aucune des pathogénies invoquées pour expliquer la malignité diphtérique ne peut être interprétée comme exclusive, aucune n'entraîne la conviction.

Il nous semble que la malignité relève de deux facteurs concordants, dont l'un semble bien être la conséquence de l'autre :

La virulence microbienne est la première en cause, c'est le fait primordial et important ; les toxines sécrétées en abondante quantité, douées d'un pouvoir pathogène extrême, attaquent l'organisme tout entier avec une vigueur telle que la défense est immédiatement paralysée.

Les atteintes toxiques les plus fréquentes et les plus intenses sont celles du rein et des surrénales. La lésion rénale bloque le rein et l'azotémie qui résulte de cette néphrite est le témoin principal de l'intoxication à localisation rénale.

Les lésions surrénales entraînent une inhibition de la fonction antitoxique attribuée à ces glandes ; il en

résulte une non-destruction des poisons organiques, c'est là un autre facteur d'intoxication.

A ces lésions, s'ajoutent probablement celles du foie, nous les avons insuffisamment étudiées, nous ne pouvons que les soupçonner dans leur étendue et dans leurs manifestations.

Ce qui domine dans le syndrome anatomo-clinique, ce sont les lésions et les manifestations réno-surrénales, *reins et surrénales jouent un rôle synergique, et la lésion associée de ces deux organes, en cas de malignité diphtérique, crée une maladie générale tuant par intoxication.*

La question se complique encore d'ailleurs par ce fait que l'insuffisance rénale peut être le fait de l'insuffisance surrénale.

Porak et Chabanier ont montré que l'insuffisance surrénale crée un état autotoxique qui s'accompagne de néphrite aiguë. Porak a constaté de l'azotémie dans l'insuffisance surrénale, et pour lui, la néphrite aiguë est secondaire à l'accumulation des poisons endogènes dans le sang.

Peut-être en est-il ainsi dans les diphtéries malignes?

Il est bien difficile de dire si les lésions du rein succèdent aux lésions surrénales, ou si elles sont seulement concomitantes.

L'hyperintoxication brutale des diphtéries malignes sidère les défenses viscérales, tous les organes sont plus ou moins atteints, si bien que tout concorde à rendre plus hâtive la fin des malades dont l'organisme attaqué de toutes parts ne réagit que faiblement.

Telle est l'explication à laquelle nous nous rallions

après l'étude des cas que nous avons vus. Cette hypothèse est étayée par des faits cliniques nombreux, par des examens anatomo-pathologiques complets ; elle n'est peut-être pas valable pour tous les cas sans exception, mais elle cadre cependant avec la très grande majorité des faits que nous avons observés.

QUATRIÈME PARTIE

OBSERVATIONS

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

D... Jean, vingt-sept ans. Juin 1926.

Angine phlegmoneuse et diphtérique. Albuminurie. Urée sanguine, 0 gr. 22 par litre. Croup et diphtérie trachéo-bronchique. Décès.

Malade sujet à faire des angines phlegmoneuses. Malade depuis huit jours. Début par troubles généraux : température, céphalée, courbature, douleur pharyngée et angine phlegmoneuse à droite avec exsudat banal. Un prélèvement pratiqué à ce moment fut négatif. Le phlegmon amygdalien s'ouvrit de lui-même, il y a trois jours, et devant le peu d'amélioration du malade, devant l'état inquiétant de la dyspnée et des signes locaux, le médecin l'envoie à l'hôpital.

A l'examen : température à 38°7; coryza bilatéral avec érosion des narines. Pas d'épistaxis, mais le malade mouche un peu de sang. Sur la gorge, rougeur de tout l'isthme, l'amygdale droite est fortement tuméfiée et les parties avoisinantes du voile sont œdémateuses. Dans son ensemble, tuméfaction et rougeur de la gorge avec fausses membranes jaune verdâtre, très diffuses, obstruant en partie l'isthme du gosier. Dyspnée très marquée. Bacilles de Lœffler dans l'exsudat.

A gauche : la palpation permet de sentir de petits ganglions mobiles. A droite : le cou est déformé par un empâtement diffus où l'on ne peut individualiser aucun ganglion.

La voix est éteinte (elle aurait été voilée depuis le début de la maladie). Au cœur, bruits normaux, réguliers, bien

frappés. Tension : 14/9. Pouls à 100. Urines : très gros disque d'albumine. Dosage de l'urée dans le sang : 0 gr. 22 par litre.

Le lendemain, le malade meurt sans phénomènes nouveaux.

Vérification anatomique : gros rein à capsule blanche se décortiquant mal, la décortication arrache des lambeaux de parenchyme.

Pas de décoloration du rein qui est très rouge.

La corticale présente une striation très marquée et une teinte très rouge foncée à la coupe. Poumons normaux. Cœur ferme. Une fausse membrane tapisse toute la trachée et descend au-delà de la bifurcation.

Examen histologique.

Pas d'examen des reins, ni du cœur.

Surrénales : macroscopiquement, pas d'hémorragie. Histologiquement, congestion généralisée de tout l'organe avec petits raptus vasculaires discrets dans la corticale.

OBSERVATION II

B... André, sept ans. Janvier 1926.

Angine diphthérique maligne. Albuminurie légère. Urée sanguine, 1 gr. 40.

Group. Trachéotomie. Décès.

Vient de Debrousse sans renseignements sur ses antécédents et le mode de début de l'affection.

A l'entrée : enfant très pâle avec cou proconsulaire, tirage sans grande cyanose des extrémités.

A l'examen : température à 38°5. La gorge est absolument encombrée et obstruée par d'énormes fausses membranes grisâtres avec teinte verdâtre par places.

On distingue mal la luette qui est complètement encapuchonnée.

Les amygdales ne sont pas vues. La paroi postérieure

du pharynx est recouverte de ces fausses membranes. La muqueuse qui les entoure est boursoufflée et saigne facilement.

Ganglions sous-maxillaires et cervicaux volumineux avec péri-adénite donnant un cou proconsulaire net à l'entrée, mais qui a un peu diminué depuis.

Coryza abondant avec petite érosion sous-narinaire gauche.

Aphonie presque complète. Il y a du tirage sous sternal accentué. Pas de battement des ailes du nez, ni de rythme inverse de la respiration. Auscultation pulmonaire négative. Rien à signaler au cœur, sauf la tachycardie. Rien au foie ni à la rate. Petit disque d'albumine dans les urines.

Devant le tirage prononcé, on essaye de tuber l'enfant. Par trois fois, le tubage n'a donné aucune amélioration. L'enfant est excessivement pâle, presque sans connaissance. On a alors recours à la trachéotomie crico-trachéale qui produit la cessation du tirage. Mais de deux heures du matin (heure de l'opération) jusqu'à six heures, l'enfant reste dans une torpeur extrême avec grande pâleur. A ce moment, il reprend connaissance de façon complète et respire normalement sans tirage.

Au matin : température à 38°6. Enfant calme, sans dyspnée. Rien aux poumons. Pouls bien frappé régulier mais rapide.

Culture : Loeffler long. Numération globulaire ; G. R. : 4.774.000 ; G. B. : 15.000.

Deux jours après, l'enfant est calme depuis sa trachéotomie. La température s'était abaissée, mais hier elle est remontée à 40 degrés pour redescendre d'ailleurs à 38 degrés ce matin.

A l'examen : enfant profondément intoxiqué avec teint plombé, abattement. Il n'y a pas de dyspnée, pas de signes fonctionnels de broncho-pneumonie, mais une cyanose légère des lèvres et des doigts. Coryza marqué avec hémorragies buccale et gingivale. Jetage nasal sanglant.

A la gorge : fausses membranes noirâtres tapissant encore complètement la gorge où l'on ne distingue ni les amygdales ni la luette. Hémorragie facile au moindre contact. Ganglions volumineux.

Au cœur : bruits un peu sourds, tachycardie, mais sans souffle ni galop.

Rien à signaler aux poumons.

Diurèse moyenne : 700 centimètres cubes. Depuis hier, l'oligurie est très marquée : 300 centimètres cubes. Les urines renferment un peu d'albumine, des cylindres granuleux et d'assez nombreux globules rouges. 1 gr. 40 d'urée dans le sang.

Le lendemain, les hémorragies ont continué profuses, par le nez et par la bouche. Teint plombé avec mélange de cyanose. Prostration très marquée. Il n'y a toujours pas de signes de broncho-pneumonie. La respiration est irrégulière, avec pauses respiratoires et ébauche de Cheyne-Stokes. Eruption pétéchiale au niveau du cou, taches ecchymotiques au niveau des points d'injection de sérum. Décès dans la soirée sans phénomènes nouveaux.

Vérification.

Adhérences des poumons au niveau de la face postérieure des lobes inférieurs, surtout à gauche. Les poumons sont le siège d'une vaste infiltration hémorragique diffuse, surtout au niveau des lobes supérieurs, les fragments flottent entre deux eaux. Pas de lésion bacillaire. Le larynx est le siège d'infiltration hémorragique sans fausses membranes vraies, mais au niveau du vestibule et au-dessous vers l'orifice de la trachéotomie, existe un véritable putrilage sanieux horriblement fétide, hémorragique. Pas de diphtérie trachéo-bronchique. Pas de ganglions médiastinaux. *Foie* gros, congestionné, sans autres lésions. *Rate* normale, ferme. *Surrénales* macroscopiquement normales. *Rein* pâle, blanc, ferme, sans lésion organisée. La capsule se décortique bien.

Cœur ferme. Pas de coloration anormale. Pas de lésion

endocarditique. Pas d'infiltration hémorragique sous-péricardique. Pas de liquide dans le péritoine.

Cerveau : piqueté hémorragique de l'hémisphère à la coupe.

Examen histologique : fixation défectueuse des pièces.

Surrénales : congestion importante de la corticale.

Rein : congestion généralisée. Hémorragie avec polynucléaires et éléments acidophiles à gros noyaux dans les foyers hémorragiques. En outre, lésions relativement discrètes de néphrite parenchymateuse.

Foie : Légère diapédèse des espaces portes.

Myocarde normal.

OBSERVATION III

G... Gabriel, sept ans. Septembre 1925.

Angine diphtérique maligne. Croup. Tubage. Bronchopneumonie. Albuminurie légère. 0 gr. 30 d'urée dans le sang. Guérison.

L'affection a commencé le 25 septembre par un mal de gorge.

Le 26, un médecin fit 10 centimètres cubes de sérum antidiphtérique sous-cutané; 20 centimètres cubes le 27.

L'enfant arriva le 28 au matin avec des signes de croup et reçut à l'entrée 70 centimètres cubes de sérum intramusculaire. Les amygdales étaient grosses et couvertes de fausses membranes. Vers le soir, le tirage augmenta, l'enfant fut tubé puis rejeta son tube. Il reçoit alors 20 centimètres cubes intra-veineux et 30 centimètres cubes intramusculaire. Le titrage persista. L'enfant était en état d'asphyxie sans connaissance, lorsqu'à minuit il cracha une fausse membrane et son état commença à s'améliorer.

29 septembre. — L'état du malade est très amélioré. Il y a toujours des fausses membranes importantes avec de gros ganglions sous-maxillaires. Un gros disque d'albu-

mine dans les urines, mais 0 gr. 30 seulement d'urée dans le sang.

4 octobre. — L'enfant a présenté une rechute le 2 avec dyspnée et température à 40 degrés. On fait deux injections de sérum de 30 et de 40 centimètres cubes. Actuellement, la gêne respiratoire de l'enfant a diminué.

10 octobre. — L'enfant présente depuis quelques jours des signes de broncho-pneumonie : râles crépitants fins aux deux poumons, et à la base, gargouillements. Eruption sérique.

14 octobre. — Reflux des liquides par le nez, voix nasonnée, rien de caractéristique à l'examen du voile.

Deux jours après : persistance de la paralysie du voile. Pas de signes oculaires, mais cependant lecture difficile, réflexes rotuliens conservés. Aux poumons : deux foyers de râles bulleux moyens aux deux bases. Jusqu'à la guérison complète, le 1^{er} novembre 1925, date de la sortie, l'enfant évolue régulièrement vers la guérison progressive sans nouveaux signes.

OBSERVATION IV

P... André, cinq ans. Décembre 1925.

Angine diphthérique commune, secondairement maligne, néphrite azotémique. Décès.

Enfant qui aurait eu chez lui une angine diphthérique pour laquelle il aurait reçu 90 centimètres cubes de sérum. La date d'apparition de cette angine commune n'est pas précisée.

A l'entrée : pâleur, gros disque d'albumine; bradycardie à 50.

Deux jours après, on est frappé par l'augmentation de la pâleur et par les vomissements survenant après toute ingestion alimentaire. Pas de diarrhée. Pas de céphalée, pas de phénomènes convulsifs. Pouls instable, irrégulier;

200 grammes d'urine en quarante-huit heures, fortement albumineuse, contenant des cylindres granuleux et des globules rouges. *Urée dans le sang : 1 gramme par litre.*

10 décembre. — Pâleur intense et persistante. Vomissements, tachycardie. Oligurie extrêmement marquée.

Au cœur : bruits sourds avec un peu d'embryocardie, mais surtout bruit de galop extrêmement net sur le bord gauche du sternum. La culture des exsudats amygdalo-pharyngés a révélé du Lœffler.

12 décembre. — Les mêmes phénomènes persistent toujours aussi accentués : teint cireux, vomissements incoercibles, oligurie, 250 grammes.

Au cœur : persistance du galop. Foie un peu gros. Température à 38°2.

13 décembre. — Convulsions, agitation extrême toute la nuit, sans délire. Cyanose et refroidissement des extrémités. Mort à 8 heures du matin.

Vérification : à l'ouverture, un petit épanchement péritonéal séro-fibrineux.

Reins : se décortiquent assez facilement. Dessin très net des étoiles de Verheyen. A la coupe, congestion intense, lie-de-vin de la partie périphérique des pyramides qui tranche sur l'aspect plus pâle de la corticale, dans laquelle cependant on reconnaît les stries dues aux veines, à la base des pyramides. En un point situé au sommet d'une pyramide, il existe une formation de la grosseur d'une petite lentille, probablement début d'abcès.

Dans le rein opposé, au-dessous de la corticale, on note un point présentant des lésions de même caractère que le point précédemment noté. Dans une autre zone de la corticale existe une petite saillie se traduisant à l'extérieur par une teinte rouge, et à la coupe, on a une formation qui intéresse la corticale, depuis sa surface jusqu'à la base de la pyramide, avec une couleur violacée à la périphérie et qui se dégrade au centre pour devenir blanchâtre.

Surrénales : normales au point de vue macroscopique.

Foie : volumineux, débordant de deux travers de doigt, plutôt pâle, rien de spécial à la coupe.

Poumons : on trouve un nodule gros comme une noisette à la partie postérieure du poumon droit, se maintenant entre deux eaux, donnant une sérosité œdémateuse et un peu sanglante par la pression, sans pus.

Rate : ferme, sans périsplénite.

Cœur : rien au péricarde, cœur de coloration normale, un peu flasque, quelques caillots noirs non adhérents dans l'oreillette, un caillot semblant organisé un peu adhérent dans l'auricule droite.

Examen histologique.

Rein : la corticale tout entière est congestionnée, les capillaires sont turgescents et il existe des hémorragies. Ces lésions hémorragiques sont encore plus nettes dans la zone des tubes de Bellini. Les lésions dégénératives au niveau de tubes contournés sont particulièrement faciles à apprécier en raison de la fixation très réussie de cette pièce qui permet de voir des zones saines alternant avec des zones où l'épithélium n'est plus représenté que par un protoplasma eosinophile sans aucun noyau.

En d'autres points, les *tubuli contorti* apparaissent en négatif, entourés qu'ils sont de manchons de polynucléaires, certaines zones sont en voie d'abcédation. Il s'agit là d'une néphrite anatomiquement très intense et très aiguë.

Les lésions glomérulaires, en dehors des régions abcédées, sont peu importantes. Il n'y a guère que de l'hypertrophie des cellules endothéliales de la capsule de Bowmann.

Surrénales : un peu congestionnées, pas d'hémorragie vraie, sauf en un ou deux points de la capsule.

Cœur : région de la pointe : endocardite relativement discrète sans thrombose. Entre les fibres myocardiques, légère infiltration leucocytaire assez marquée par places.

Foie : très congestif. Les capillaires sont partout très dilatés, sans raptus vasculaires nets. Les espaces portes sont infiltrés de cellules rondes et de quelques polynucléaires.

OBSERVATION V

F. A. Robert, neuf ans. Février 1926.

Diphtérie maligne hémorragique : Urée 1 gr. 45. Décès.

Diphtérie maligne à forme hémorragique. Envoyé pour diphtérie avec très violent tirage et suffocations.

Enfant malade depuis quatre jours, avec température de 38°5 à 40 degrés. A reçu en tout 10 centimètres cubes de sérum le 12 février et 20 la veille. Pas d'autres renseignements sur les antécédents. Pas de notion de contagé.

Le début de l'affection actuelle remonte à quatre jours, et s'est fait par température à 38 degrés, malaise général et angine. Devant la marche rapidement progressive et envahissante des fausses membranes un médecin envoie l'enfant dans le service.

A l'entrée : tableau d'angine maligne. Ce qui frappe tout d'abord, c'est un cou proconsulaire avec fétidité de l'haleine et hémorragie nasale de sang rouge, mais il n'y a pas trace de tirage ni d'accès de suffocation.

L'enfant est un peu abattu, son teint est pâle, avec une congestion légère des pommettes.

A la gorge, volumineux paquet de fausses membranes gris verdâtre, masquant complètement les amygdales, la luette et la paroi postérieure du pharynx. Haleine fétide. Muqueuse saignant facilement au contact de l'abaisse-langue.

Ganglions sous-angulo-maxillaires volumineux avec péri-adénite s'accompagnant d'adénopathie de la chaîne jugulaire. Cou proconsulaire.

Epistaxis permanent de sang rouge, assez abondant, nécessitant un tamponnement permanent.

Dysphagie, inappétence, asthénie.

Au cœur : légère tachycardie, mais bruits bien frappés, normaux, pouls à 95 degrés, régulier.

Urines : quantité normale, léger disque d'albumine. A

la cytologie : quelques leucocytes, globules rouges assez nombreux, cylindres granuleux épithéliaux.

Dosage de l'urée dans le sang : 1 gr. 45 d'urée par litre.

Le foie ne dépasse pas le rebord costal. La rate n'est pas perçue. Pas de vomissements ni de diarrhée. Dans les exsudats, Loeffler long, moyen et court.

14 février 1926. — La prostration s'accroît de façon considérable. Le teint est terne, plombé, l'adynamie extrême. Les épistaxis continuent de façon très marquée. Il n'y a pas d'autres hémorragies.

En somme, ce qui domine, ce sont les signes d'une intoxication profonde; il n'y a pas de signes de broncho-pneumonie ou de laryngite diphthérique.

L'examen de la gorge reste le même, les fausses membranes prennent cependant une teinte noirâtre. Température à 37°8. Pouls petit, filant, rapide à 110. Au cœur : bruits sourds, éteints.

Mort le lendemain de l'arrivée à huit heures du matin.

Vérification anatomique : Cœur : ne présente pas de lésions macroscopiques, pas de thrombose, pas d'altérations valvulaires. Poids : 150 grammes.

Reins : très forte congestion, surtout au niveau des pyramides où les stries basales sont très marquées. Pâleur de la corticale.

Surrénales : d'apparence normale.

Foie pâle, aspect du foie infectieux.

Rate normale.

Poumons : infiltration hémorragique, surtout au niveau des lobes inférieurs.

Pas d'examen histologique.

OBSERVATION VI

Sach... René, cinq ans. Novembre 1925.

Angine diphthérique bilatérale d'évolution maligne. Albuminurie. Paralysie du voile du palais au onzième jour.

Paralysie ascendante des membres inférieurs, des membres supérieurs, des muscles cervicaux-dorsaux, de la musculature broncho-intestinale. Urée : 0 gr. 38. Décès. Opposition à l'autopsie.

Aucun détail sur le début et la marche de l'affection.

A l'entrée : signes fonctionnels peu intenses.

Examen de la gorge : amygdales tuméfiées surtout à gauche. Derrière le pilier gauche, fausses membranes nombreuses et abondantes où un prélèvement révèle du Loeffler long, moyen et court. Gros disque d'albumine. Rien à signaler au cœur ni aux poumons.

17 novembre. — Urines : examen cytologiques : cylindres hyalins, quelques cellules rénales, globules blancs, quelques rares globules rouges. Urée : 0 gr. 38 par litre de sang.

18 novembre. — Examen des urines de vingt-quatre heures; volume : 900 centimètres cubes. Urée : 8 gr. 71 par litre. Chlorures : 5 gr. 30 par litre. Albumine : 20 centigrammes par litre.

28 février. — Paralysie du voile persistant depuis quelques jours, mais état général et local améliorés. Par contre, abolition des réflexes rotuliens et achilléens des deux côtés.

7 décembre 1925. — Hier, l'enfant a fait des crises dyspnéiques fréquentes.

Les poumons sont encombrés de râles bronchiques et à la base droite on perçoit un souffle aux deux temps. Pâleur marquée. Léger battement des ailes du nez. Température à 39 degrés. La paralysie semble s'étendre : constipation absolue. Un lavement ne peut être gardé. Il semble y avoir paralysie du sphincter anal. Pas de troubles urinaires. Il n'y a plus d'albumine dans les urines. La colonne vertébrale est incurvée avec une convexité dirigée à gauche. Il y a un aplatissement de tout l'hémithorax droit. Les bras ne peuvent être maintenus en l'air. L'enfant ne peut se tenir debout. La tête est ballante et tombe à droite. Pas

de troubles cardiaques, mais état général grave. L'enfant succombe aux progrès de l'asphyxie dans la soirée.

Pas de vérification anatomique.

OBSERVATION VII

Mont... Yves, cinq ans. Juillet 1926.

Angine diphtérique d'évolution maligne. Début par une angine diphtérique banale. Installation progressive d'accidents d'origine rénale, paralysie du voile. Urée dans le sang : 0 gr. 32. Décès,

L'enfant aurait fait, il y a un mois, une angine diphtérique traitée par trois piqûres de 10 centimètres cubes de sérum antidiphtérique. On ne peut savoir si à ce moment les urines étaient albumineuses. Puis l'enfant, qui semblait guéri, présenta, à deux reprises, des accidents convulsifs très intenses accompagnés d'albuminurie dans la première quinzaine de juillet. Peu après ces accidents apparurent quelques troubles de la voix qui prit un timbre nasonné, mais sans troubles de la déglutition. Puis les liquides se mirent à refluer par les narines.

A l'entrée : enfant complètement abattu, inerte, ne répondant pas aux questions, geignant constamment. Le visage est pâle, les yeux ternes, les lèvres cyanosées. La respiration rapide sans tirage ni battements des ailes du nez. Le pouls petit.

La gorge est encombrée de mucosités abondantes qui ne permettent pas un examen approfondi, mais il n'y a pas de fausses membranes apparentes. Pas d'adénopathie bien développée.

Auscultation : elle ne permet pas d'entendre des signes précis, en raison du bruit créé par la mobilisation des mucosités dans l'arrière-gorge. Les membres supérieurs ne sont pas paralysés, les membres inférieurs sont inertes avec abolition des réflexes rotuliens.

28 juillet 1926. — Les signes s'accroissent. L'état général s'aggrave. Mort.

Vérification anatomique.

Reins : substance corticale pâle avec réseau veineux marqué. Décortication normale. Rien à noter macroscopiquement aux autres organes.

Pas d'examen histologique.

OBSERVATION VIII

Bar... Victor, trois ans et demi. Avril 1926.

Angine diphtérique maligne. Paralysie du voile. Urée dans le sang : 0 gr. 43. Guérison.

A reçu trois injections de sérum avant l'entrée.

A l'examen : fausses membranes blanc-grisâtre très étendues tapissant les amygdales et à droite les débordant largement, recouvrant le pilier antérieur et remontant sur le voile. La muqueuse est ulcérée et saignante par places.

Adénopathie très marquée avec péri-adénite déformant le cou. Coryza séro-purulent, abondant, bilatéral.

Prélèvement : Loeffler long, moyen et court.

La voix et la toux sont un peu enrôuées. Il ne semble pas y avoir de paralysie du voile. Les urines renferment un disque moyen d'albumine.

7 mai 1926. — Enfant très pâle. Reflux des liquides par le nez. Prononciation peu modifiée. Réflexes normaux. Il y a une véritable paralysie du voile. La tension systolique est à 70. La toux est fréquente. On trouve quelques râles bronchiques bilatéraux à l'auscultation.

26 mai. — Le nasonnement persiste, mais le reflux des liquides a disparu. L'enfant est en pleine éruption sérique. A partir de ce moment, la maladie évolue régulièrement vers la guérison.

OBSERVATION IX

Brail... Emilienne, quatre ans. Juin 1926.

Diphthérie maligne. Albuminurie et cylindrurie. Epistaxis et purpura. Décès au quinzième jour. Vérification anatomique. Urée : 0 gr. 37.

Pas de maladie antérieure. L'affection actuelle a débuté il y a trois jours et à l'entrée l'enfant présente du cornage et un peu de tirage. Augmentation considérable du volume du cou qui a nettement l'aspect proconsulaire. Cette tuméfaction bilatérale est dure, effaçant presque le rebord maxillaire, du volume d'une orange environ de chaque côté.

Examen de la gorge : amygdales volumineuses, tuméfiées, admettant seulement entre elles un étroit passage; elles sont recouvertes en partie par d'épaisses membranes blanc rougeâtre; la rougeur et les membranes envahissent également la luette et les piliers.

Au cours de l'examen, l'enfant expulse une véritable couenne de la grandeur d'une pièce de 2 francs environ. Après ce rejet, l'examen de l'amygdale droite la montre ulcérée et saignante. Coryza séro-purulent avec ulcération à l'intérieur des narines.

Le prélèvement a montré des Lœfler, des pneumocoques et des coli-bacilles. La culture montre du Lœfler pur. La voix et la toux sont un peu rauques. Les urines renferment un nuage d'albumine. Par ailleurs, examen négatif.

15 juin 1926. — Examen du sang : 0 gr. 37 d'urée par litre. 25.000 globules blancs par millimètre cube.

16 juin 1926. — Epistaxis ayant apparu la nuit, sous forme d'un suintement léger et persistant encore au matin. Sur la peau apparaissent quelques taches purpuriques. Les urines renferment des cylindres avec des polynucléaires et un disque moyen d'albumine.

21 juin 1926. — Pâleur intense du visage. Bruits du

cœur rapides mais réguliers. Des vomissements ont apparu hier soir et se sont reproduits.

22 juin 1926. — Persistance des vomissements. Accentuation de la pâleur. Syncope. Mort.

Vérification anatomique (cadavre non injecté).

Rein droit : très pâle, avec aspect cyanique du réseau veineux et de la base des pyramides. Décortication normale.

Rein gauche : aspect lobulé, mêmes modifications qu'à droite à la coupe, mais moins marquées.

Foie gros. Cœur ferme d'aspect normal.

Poumons : on trouve à la surface, par groupes, quelques granulations bacillaires typiques. Ganglions hilaires assez nombreux.

Rien au larynx.

Pas d'examen histologique.

OBSERVATION X

Bar... Jean, quatre ans et demi. Mai 1926.

Angine diphtérique maligne. Albuminurie. Urée dans le sang : 0 gr. 25. Décès. *Pas de vérification anatomique.*

Pas de renseignements sur les antécédents. On constate une angine à fausses membranes. Les fausses membranes très étendues, blanc grisâtre, d'odeur fétide, recouvrent les deux amygdales et débordent à gauche sur le pilier antérieur et la base de la luette.

Adénopathie très marquée avec péri-adénite. Voix et toux normales. Prélèvement : Loeffler long.

Trois jours après l'entrée : grosse albuminurie. Etat général très mauvais. Enfant abattu, pâle. Température à 39 degrés sans paralysie du voile. Réflexes normaux. Numération globulaire : 62.000 globules blancs, 5 millions 800.000 globules rouges.

Décès six jours après l'entrée, sans renseignements nets ni constatation nécropsique.

OBSERVATION XI

Lor... Henriette, sept ans. Novembre 1925.

Angine diphthérique maligne à forme hémorragique. Pas d'albumine dans les urines. Urée dans le sang : 4 gr. 57. Mort au septième jour. Examen anatomique.

Enfant malade depuis le 24 novembre. Le début s'est fait par une douleur au niveau de la gorge, spontanée et à la déglutition, et élévation progressive de la température. L'enfant n'a pas reçu de sérum chez lui. Cette enfant est atteinte d'un mal de Pott dorsal non fistulisé avec grosse gibbosité au niveau de D¹ D². La consolidation semble être complète. Pas de point douloureux. Les réflexes rotuliens sont exagérés sans qu'il y ait d'autres signes de paraplégie spasmodique.

A l'examen, l'enfant est pâle, avec teint plombé. Abattement, dysphagie marquée. Température à 38 degrés. Pouls à 130 régulier, bien frappé.

L'examen du pharynx montre des fausses membranes grisâtres envahissant tout le pharynx. Amygdales, luette, sont tapissées d'une couenne épaisse qui ne laisse qu'un orifice étroit. L'odeur dégagée est nettement fécaloïde.

Coryza intense, unilatéral, avec érosion sous-narinaire gauche. Les ganglions sont gros, empâtés, bilatéraux, donnant l'aspect du cou proconsulaire.

La voix est nasonnée sans qu'il y ait de paralysie vraie du voile. La respiration est gênée par la présence de l'angine et du coryza.

Foie un peu gros débordant de un travers de doigt, non douloureux.

Rate non sentie. Ni constipation, ni diarrhée.

Le cœur ne présente pas de signes de défaillance. Les bruits sont normaux, réguliers, rapides, donnant l'impression d'une légère embryocardie. Les urines ne contiennent pas d'albumine.

L'examen de l'exsudat pharyngé montre des Loeffler longs, moyens et courts avec association de streptocoque et de pneumocoque.

Numération globulaire : globules rouges, 5.239.000; globules blancs, 33.000. Examen du sédiment urinaire. Pas de cylindres, pas de globules sanguins, quelques colibacilles.

29 novembre. — L'état local a tendance à s'améliorer un peu. Les fausses membranes se détergent; elles sont épaisses couenneuses, rougeâtres. Il se dégage toujours une odeur fétide. L'engorgement ganglionnaire est encore marqué. Tension artérielle 10/6. L'état général reste stationnaire. Pouls à 132. Bruits du cœur rapides et embryocardiques.

30 novembre (Dr Chalier). — La diurèse est moyenne. Il y a eu des épistaxis répétées et des hémorragies au niveau de la gorge. Les fausses membranes de ce fait ont perdu leur aspect noté plus haut. L'odeur est toujours prononcée, et le putrilage de la gorge tend à prendre un aspect de gangrène. La tuméfaction ganglionnaire forme une masse volumineuse, bilatérale, avec œdème de la peau, l'inflammation passant sous la mâchoire d'un côté à l'autre. Œdème des paupières. Le foie reste un peu gros. La rate n'est pas perçue. Sur le ventre, éruption purpurique discrète, mais assez disséminée du type pétéchiol. Grosse ecchymose au niveau de la cuisse, à la place d'une piqûre de sérum. Il y a également du purpura au niveau du cou, sous forme de traînées en vibicés. Pas de dyspnée prononcée, teint plombé. L'abattement est progressif avec somnolence. Les hémorragies nasales sont profuses et ne cèdent pas au tamponnement. L'enfant a des vomissements noirâtres qui contiennent du sang. Les urines ne contiennent pas d'albumine. Dosage de l'urée dans le sang : 1 gr. 57 par litre.

1^{er} décembre. — L'enfant meurt sans avoir présenté de nouveaux phénomènes.

L'hémolyse avait été recherchée quelques jours avant la mort. Elle avait donné : H_1 : tube n° 10 : 0,50.

H complète : tube n° 20 : 0,30.

Formule leucocytaire PN : 76, L3, MM3, GM1 ; myélo ; 10, formes de transition : 7.

Vérification anatomique le 2 décembre après injection de formol.

Poumons : pas de lésions de broncho-pneumonie, un œdème abondant s'écoule à la pression, légère congestion des lobes inférieurs sans hépatisation, le poumon surnage.

Cœur d'apparence normale. *Foie* : aspect infectieux. *Rate* normale. *Surrénales* : légères suffusions hémorragiques superficielles. *Reins* d'aspect normal, de corticale décolorée, avec aspect violacé des pyramides.

Examen histologique.

Reins : hémorragies assez considérables entre les tubes droits. Dans la partie profonde de la corticale, des vaisseaux de calibre notable sont thrombosés, et le caillot est déjà ancien. Il y a un degré marqué de périvascularite, et plusieurs glomérules sont entourés d'un manchon leucocytaire important. Les tubes contournés et de Schweigger-Seidel présentent des lésions indubitables, des îlots malades contrastant avec des îlots sains tout à côté. Il n'y a pas ou presque pas de glomérulite, les tubes droits présentent des lésions épithéliales discrètes, et certaines anses de Henle sont bourrées de pigments ferrugineux au contact des foyers hémorragiques.

Surrénales : elles ne sont pas lésées dans l'ensemble, mais certaines parties de la corticale présentent une énorme dilatation vasculaire avec des raptus déjà anciens, car le pigment ocre infiltré les cellules avoisinantes. Rien à la médullaire.

Foie : grosse diapédèse, mono et polynucléaires dans les espaces portes.

OBSERVATION XII

Sign... César, six ans. Janvier 1926.

Angine diphthérique maligne. Gros disque d'albumine. Urée sanguine : 1 gramme par litre. Décès. Vérification.

Enfant arrivé dans le service le soir. Examiné et soigné par l'interne de garde. Mort dans la nuit.

Aucun renseignement sur l'état antérieur. A l'entrée, enfant à grande pâleur, avec gros ganglions donnant l'aspect typique du cou proconsulaire. Jetage séro-sanguinolent abondant. Fausses membranes nombreuses, grisâtres, extrêmement fétides sur les amygdales, la luette, les piliers. Muqueuse boursouflée, peu saignante. Température à 38°4. Pouls régulier. Pas de signes respiratoires. Auscultation pulmonaire négative. Pas de vomissements. Gros disque d'albumine dans les urines. Urée dans le sang : 1 gramme par litre.

Numération globulaire : 32.000 globules blancs. 4 millions 543.000 globules rouges.

Vérification anatomique.

Injection au formol une heure après la mort. Rien à signaler à l'ouverture du cadavre.

Reins : mélange de teinte cyanique des pyramides et de pâleur de la corticale où se dessinent quelques striations perpendiculaires aux pyramides. Dilatation des étoiles de Verheyen. Les reins se décortiquent bien.

Surrénales : un peu violacées, avec bouillie constituant en certaines zones la médullaire.

Cœur normal.

Poumons : à gauche, congestion. Certaines zones donnent une impression nodulaire, sans qu'on trouve de pus et sans que le fragment aille au fond.

Poumon droit : légère congestion.

Foie et rate normaux.

Examen histologique.

Reins : c'est la congestion qui domine. Il y a des thrombus dans quelques petits vaisseaux et des hémorragies interstitielles importantes avec pigment sanguin tout autour dans les tubes contournés et dans les tubes de Bellini. Les tubes contournés présentent des lésions épithéliales discrètes. Certains glomérules sont anormalement congestionnés. Il y a en somme peu de lésions diapédétiques, mais les tubes excréteurs contiennent des éléments de pus.

Surrénales : grosses lésions hémorragiques de la corticale dont le pigment brun infiltre les cellules entre les foyers hémorragiques. Il y a une dislocation considérable des trabécules par l'hémorragie.

OBSERVATION XIII

Boy... Jean, seize ans. Novembre 1925.

Angine diphthérique maligne. Albuminurie moyenne. Azotémie. Décès après un mois d'évolution.

Adolescent malade depuis quatre jours qui n'a pas reçu de sérum.

A l'entrée : température à 39°5. Teint pâle, pouls rapide, œdème périganglionnaire cervical, latéral et médian. Dans les urines il existe un disque moyen d'albumine. La voix est nasonnée, et les cultures de la gorge montrent du Loeffler. Enchifrènement bilatéral absolu. Ulcération sous-narinaire, et l'on voit se détachant sur la pâleur de la face, quelques ulcérations disséminées sur les joues, le front, le menton; entourées d'une aérole rouge, elles sont toutes d'apparition récente.

Examen de la gorge : fausses membranes confluentes sur les amygdales et le pilier postérieur, sur la luette monstrueusement œdématiée et complètement encapuchonnée, masquant ainsi la paroi postérieure du pharynx.

Cœur : bruits rapides, mais normaux. Souffle systolique de la pointe. Les poumons respirant normalement. Il n'y a pas d'hépatomégalie. La rate n'est pas perçue.

29 novembre. — Disque moyen d'albumine persistant. Globules rouges : 5.339.000. Globules blancs : 17.000.

30 novembre. — *Dosage de l'urée dans le sang* : 0,75. 12 grammes d'albumine par litre d'urine.

3 décembre. — Epistaxis dans la nuit assez abondantes. Les épistaxis réapparaissent les nuits suivantes, de moindre importance, les fausses membranes diminuent, mais sont toujours blanchâtres. L'haleine est moins fétide.

Examen du sédiment urinaire : cylindres hyalins pour la plupart, quelques cellules endothéliales.

Dosage de l'urée dans le sang : 0 gr. 92 par litre.

7 décembre. — Amélioration de l'état local, mais la pâleur persiste et les urines renferment toujours de l'albumine.

10 décembre. — Le souffle systolique de la pointe ne s'entend plus, la pâleur va en s'accroissant, une paralysie du voile apparaît.

20 décembre 1926. — Le malade se plaint d'une sensation d'angoisse douloureuse. Dyspnée spontanée et accrue par le fait de s'asseoir. Ni vomissements, ni diarrhée. Pâleur toujours marquée. Pouls faible, rapide à 130. Bruits du cœur sourds, pas de galop, rythme régulier. La tension systolique est de 80, la diastolique impossible à préciser. La diurèse a tendance à diminuer, quoique bonne, autour de 1 litre. Il y a 10 grammes d'albumine par litre.

22 décembre 1926. — Le malade a vomi à plusieurs reprises, constipation, anurie à peu près complète, malgré les ventouses scarifiées lombaires, les injections sous-cutanées et intra-veineuses de sérum glucosé. Dyspnée avec angoisse douloureuse sans Cheyne-Stokes. Amaigrissement très marqué, fonte musculaire très rapide en deux jours.

Au cœur : pointe dans le V^e espace, en dehors de la ligne mamelonnaire; premier bruit sourd, souffle systolique apexien à propagation sternale. Rythme régulier. Pas de galop.

Insomnie, pas de myosis. La parole est presque impos-

sible avec nasonnement très marqué. Gêne de l'accommodation. Abolition des réflexes rotuliens. Le foie n'est pas gros. La rate n'est pas sentie. Tension : 80/50. *Dosage de l'urée dans le sang : 58 centigrammes par litre.*

Dans les urines, nombreux cylindres hyalins, plusieurs cylindres granuleux, cellules rénales assez nombreuses avec globules blancs, mais très rares globules rouges. Pas d'œdème.

23 décembre 1925. — Les mêmes signes persistent. Dyspnée vive avec de temps à autre des soupirs profonds. Insomnie complète. Pas d'agitation, pas de convulsions. Les extrémités sont froides, le pouls est imperceptible, battant entre 65-70. Au cœur : rythme embryocardique typique avec intermittences, battant au rythme de 140 par minute. Il n'y a pas eu de nouveaux vomissements.

24 décembre 1925. — Dans l'ensemble, les mêmes signes persistent. Le syndrome cylindrurique reste le même. Mais le pouls est perçu depuis 5 heures du matin. L'embryocardie se maintient. Il n'y a pas d'œdème. La dyspnée violente nécessite de l'oxygène à tous moments. Agitation nocturne. Décès le 26 décembre sans phénomènes nouveaux. Pas de vérification anatomique.

OBSERVATION XIV

M... Germaine, dix ans. Novembre-décembre 1925.

Angine diphtérique maligne. Urée dans le sang : 0 gr. 10. Guérison.

Enfant amenée à l'hôpital pour une angine dont le début remonte à quatre jours, s'étant manifestée par des douleurs à la déglutition, de la température, de l'abattement.

L'examen montre une pâleur marquée du visage avec teint plombé. Dysphagie très vive. Température : 38°4 à l'entrée.

Gorge entièrement tapissée de fausses membranes gris noirâtre dégageant une odeur fécaloïde. Les deux amygdales, la luette, l'orifice sont complètement envahis par une couenne épaisse, tomenteuse. Il est impossible de reconnaître la topographie pharyngée. Le nettoyage de la gorge provoque un écoulement de sang assez abondant (un verre). Les ganglions du cou sont gros, avec péri-adénite donnant le cou proconsulaire. Il n'y a pas de coryza.

La voix est nasonnée, sans qu'il s'agisse de paralysie du voile vraie. La dyspnée est assez marquée. Dysphagie à peu près totale, l'enfant vomit facilement au moindre essai d'ingestion. Foie un peu gros, débordant de 1 travers de doigt, non douloureux. Rate non sentie. Pas de constipation, ni de diarrhée. Le cœur ne donne pas de signes de défaillance. Les bruits sont normaux, réguliers, bien frappés. Pouls à 120.

L'examen de l'exsudat pharyngé a montré des bacilles de Lœffler longs, moyens, courts, avec association de pneumocoque et de streptocoque.

Numération globulaire : globules rouges, 5.053.000
globules blancs, 23.000.

Pas d'albumine dans les urines. Dans le sédiment urinaire : pas de cylindres, ni de globules, quelques colibacilles.

29 novembre 1925. — Etat local inchangé. L'enfant semble toujours aussi intoxiqué. Pouls à 120. Température persistant à 38 degrés.

7 décembre. — La température est revenue progressivement à la normale. Les fausses membranes ont disparu depuis trois jours. Les ganglions cervicaux ont disparu. La veille est apparue une paralysie du voile. Toujours pas de signes cardiaques, ni de symptômes d'origine rénale.

26 décembre. — Amélioration de la paralysie du voile. Etat général satisfaisant, Pas de température. La pâleur a rétrocedé. La gorge est détergée. Il n'y a plus de ganglions. Le pouls est régulier, normal et bien frappé.

30 décembre. — La malade sort complètement guérie. Il ne persiste qu'un léger disque d'albumine qui était apparu quelques jours après l'entrée et qui a été constamment retrouvé depuis.

OBSERVATION XV

Bl... Claude, quarante-quatre ans. Septembre-octobre 1925.

Diphthérie maligne. Urée dans le sang : 0 gr. 51. Guérison.

L'affection a débuté il y a trois jours par une douleur à la gorge.

A l'examen, amygdales énormes avec fausses membranes, extrêmement marquées et grises. Le malade dit en avoir expulsé une très grosse. Gêne respiratoire marquée. Température à 39 degrés. On fait du sérum intra-musculaire : 90 centimètres cubes et on donne de l'oxygène en inhalations.

Culture : Loeffler moyen.

Tension artérielle : 115/75. Les urines renferment un disque moyen d'albumine. Elles sont diminuées de quantité : 800 centimètres cubes environ. Urée dans le sang : 0 gr. 51.

20 octobre. — Le malade sort du service, apyrétique. Il ne persiste qu'un léger disque d'albumine dans les urines.

OBSERVATION XVI

Geof... Jean, seize ans. Novembre 1925.

Angine diphthérique maligne. Albuminurie et cylindrurie. Paralysie du voile. Urée dans le sang : 0 gr. 19. Guérison.

L'affection a débuté il y a trois jours par une angine pour laquelle on l'adresse à l'hôpital. Cet enfant est envoyé de l'Asile Sainte-Eugénie où il était en traitement pour

une paralysie du membre inférieur gauche. Il a déjà eu la diphtérie l'année dernière.

A l'entrée : température à 39 degrés. Très gros disque d'albumine. Adénopathie déformant le cou.

A l'examen de la gorge : amygdale gauche très œdématisée, avec nombreuses fausses membranes. Œdème de la luette. Tout le voile est œdématisé et rouge. Coryza abondant, mais pas de troubles de la voix en dehors d'un léger nasonnement.

Auscultation négative. Au cœur : tachycardie à 150. Le foie et la rate ne sont pas perçus.

Prélèvement : Loeffler long, moyen et court. *Dosage de l'urée dans le sang : 0 gr. 19 par litre.*

Accidents sériques. Malgré la désensibilisation le malade fait quatre heures après la dose massive, des accidents sériques caractérisés par un érythème diffus envahissant la face avec œdème. Placards urticariens très prurigineux.

Les urines renferment quelques cylindres granuleux et un gros disque d'albumine.

7 décembre. — Paralysie du voile du palais.

26 décembre. — La paralysie du voile a presque disparu. La sérothérapie a été prolongée pendant dix jours, en raison de la présence de fausses membranes étendues, grisâtres et persistantes. Elles ont actuellement disparu. La température est autour de 38 degrés. L'exsudat pharyngé ne montre plus à la culture que des cocci et des pneumobacilles.

Le malade sort du service complètement guéri. Il persiste un léger disque d'albumine dans les urines.

OBSERVATION XVII

Bel... Madeleine, sept ans. Décembre 1925.

Angine diphtérique maligne ayant reçu 250 centimètres cubes de sérum. Association Loeffler-pneumocoque. Urée dans le sang : 0 gr. 81. Guérison.

Début depuis un jour par des phénomènes généraux avec température à 39°5. Frissons. Dysphagie.

A la gorge, sur les deux amygdales et la luette, fausses membranes blanc grisâtre ne saignant pas au contact, n'exhalant pas une odeur infecte très prononcée. Deux gros ganglions sous-maxillaires, pas de cou proconsulaire.

Culture : Loeffler long, pneumocoque.

Urée dans le sang : 0 gr. 81 par litre.

31 décembre 1925. — Vingt-cinq jours après l'entrée : gorge complètement détergée. Ganglions disparus. Etat général amélioré rapidement. L'évolution s'est tout entière effectuée sans signes de fléchissement cardiaque ou rénal. En particulier, pas d'albumine dans les urines.

OBSERVATION XVIII

Des... Louis, seize ans. Octobre 1926.

Angine diphtérique maligne. Albuminurie et cylindrurie. Urée sanguine : 1 gr. 31. CO² 0/0 : 72,10. Décès.

Malade envoyé avec le diagnostic de phlegmon du cou. L'aspect est au premier abord celui d'une angine de Ludwig avec la bouche entr'ouverte, la tuméfaction sus-hyoïdienne, la fétidité de l'haleine, la gravité de l'état général. En réalité, il s'agit d'une angine diphtérique maligne avec : énormes fausses membranes sphacéliques obstruant toute l'arrière-gorge œdématisée, adénopathie sous-angulo-maxillaire douloureuse avec péri-adénite. C'est à de l'œdème mou qu'est due la tuméfaction sus-hyoïdienne. Le plancher buccal est entièrement libre.

Fétidité de l'haleine qui sent le cuir mouillé, jetage séro-sanguinolent abominablement fétide. Le reste de l'examen est négatif. Pas de troubles cardiaques en particulier, mais albuminurie légère avec cylindrurie.

L'interrogatoire apprend que le malade a commencé à être fatigué il y a deux jours, puis hier soir commence une

légère tuméfaction cervicale qui, le 16 dans la journée, présenta une augmentation extrêmement rapide, visible même au dire des parents.

Deux médecins appelés firent le diagnostic de phlegmon du cou.

Evolution. Le malade est entré le 16 au soir et a reçu 60 centimètres cubes de sérum sous la peau.

Le 17 on lui fait 50 centimètres cubes. L'état général s'aggrave de plus en plus, le délire apparaît, Le jetage séro-sangninolent est extrêmement abondant. Le malade meurt sans avoir présenté de troubles cardiaques le 17 au soir.

Vérification anatomique le 19 octobre.

1° *Larynx* : congestion intense des gouttières pharyngolaryngées avec népoli de la muqueuse. Congestion et œdème de l'épiglotte. Débris de fausses membranes dans le vestibule du larynx.

2° *Foie* : 1.535 grammes, de couleur normale. Sur la face convexe, zone blanc jaunâtre de dimension d'une noix qui, à la coupe en profondeur, conserve le même aspect et s'enfonce en coin dans l'intérieur du foie.

3° *Reins* : Rein droit : 220 grammes, augmenté de volume, de forme normale. Légère diminution de la substance corticale. Le rein est pâle dans son ensemble, mais sa consistance est normale, il n'y a pas de foyer congestif apparent.

Rein gauche : 225 grammes. Même aspect. La substance corticale est de couleur normale. Pâleur générale de l'organe.

4° *Capsules surrénales* : d'apparence normale. Sont envoyées au laboratoire histologique.

5° *Cœur* : très ferme, de dimensions normales : 250 gr. Aucune lésion valvulaire. Légère suffusion hémorragique sous l'endocarde du ventricule gauche.

6° *Poumons* : rien à signaler en dehors de trois petits nodules crétacés.

OBSERVATION XIX

Rev... Raymond, six ans. Septembre 1926.

Angine diphthérique maligne. Association Lœffler-pneumocoque. Albuminurie, cylindrurie. Urée dans le sang : 0 gr. 48. Guérison.

Le petit malade était en nourrice en Saône-et-Loire lorsque, le 24 septembre, les parents furent prévenus de sa maladie. On ne peut ainsi préciser la date du début de l'affection. Elle semble avoir commencé par des troubles de l'état général, auxquels s'ajoutèrent, dans la nuit du 24 au 25, d'abondantes épistaxis.

A l'entrée dans le service, les épistaxis persistent, mais aucune autre hémorragie. Deux jours après on note : enfant de constitution robuste, à état général en apparence bon, visage légèrement coloré, lèvres roses. Température à 38 degrés. Pouls régulier, bien frappé, un peu rapide, autour de 100.

L'examen de la gorge montre des amygdales grosses, tendant à obstruer le pharynx, recouvertes de fausses membranes semblant très épaisses. Les lésions ont manifestement apparu depuis le 25 au soir, malgré les injections de sérum. Luette rouge, œdématiée. L'examen bactériologique montre du Lœffler et des pneumocoques. La région cervicale est très déformée, augmentée de volume, mais toutes ces modifications portent uniquement sur le côté gauche, où la péri-adénite intense empêche de palper les ganglions.

On note l'existence d'une hypertrophie hépatique légère. Pas d'hypertrophie splénique.

Urines albumineuses avec des cylindres, très diminuées de quantité : 200 grammes en vingt-quatre heures. Dosage de l'urée dans le sang : 0 gr. 48 par litre de *plasma*.

29 septembre. — Température presque complètement tombée. Etat général bon. Localement, depuis le 27, on constate une régression des phénomènes ganglionnaires, et

ce matin, la péri-adénite à presque totalement disparu. On sent nettement trois ou quatre ganglions roulant sous le doigt.

3 octobre. — Etat général satisfaisant. L'examen de la gorge montre que les symptômes sont en voie de régression complète. Il existe dans les urines un disque moyen d'albumine. Les cylindres n'ont pas été cherchés à nouveau.

L'examen du sang a été pratiqué à deux reprises. Le 29 septembre il donne : GR 5.529.000; GB 35.000.

Formule leucocytaire : PN 80. Lympho 10. Grand Lympho 2; GM 3; FT 3.

2 octobre. — L'examen du sang donne : GR 5.704.000; GB 38.000.

Formule leucocytaire : PN 54; E 1; Lympho 19; Grand Lympho 1; MM 3; GM 3; Myélo 7; FT 2.

8 octobre. — L'enfant se plaint d'un point douloureux cervical droit au niveau de la partie inférieure de la région susclaviculaire. Bon état général. Urée : 0 gr. 45 par litre de sang total. Le précédent dosage avait été fait par litre de plasma.

Examen du sang : GB 70.000.

Formule leucocytaire : PN 75; E 3; L 12; GL 2; MM 1; Myélo 7.

Urines : gros disque d'albumine, quelques cylindres.

9 octobre. — La douleur ganglionnaire persiste. La peau, à ce niveau, est rouge, mais la masse ganglionnaire n'est pas fluctuante. Etat général bon en apparence. La température monte. Légère hypertrophie hépatique. La rate n'était pas perceptible, donne une matité très nette et est perceptible à bout de doigt. A noter l'augmentation contemporaine de la leucocytose.

13 octobre. — La réaction ganglionnaire sus-claviculaire droite a fortement diminué. Le ganglion est bien limité, assez dur, alors qu'il avait donné dans les jours précédents une sensation de fluctuation légère. Eruption sérique banale. Etat général parfait.

16 octobre. — L'enfant sort du service dans un état général excellent. Il persiste seulement un peu d'hypertrophie hépatique et splénique, mais l'albumine a disparu. La leucocytose est retombée à 16.000.

OBSERVATION XX

Laf... Georges, quatre ans. Août 1926.

Angine diphthérique maligne. Albuminurie. Paralysie des membres inférieurs. Rougeole intercurrente. Urée, 0 gr. 33. Guérison.

A l'entrée : Température à 38°2. Tuméfaction considérable de tout l'isthme pharyngien, les deux amygdales, la luette, le voile sont recouverts de vastes fausses membranes confluentes, épaisses, verdâtres, avec, en certains points, la muqueuse ulcérée et saignante. Pas de coryza.

Aspect du cou proconsulaire. Gros disque d'albumine dans les urines. Cylindrurie. Foie et rate non augmentés de volume. Râles de bronchite disséminés à l'auscultation. Examen direct de l'exsudat : Loeffler et cocci.

Examen du sang : 5.839 000 GR ; 33.000 GB. Tension artérielle : 90/45.

21 août 1926. — L'enfant a reçu 40 + 40 + 30 centimètres cubes de sérum qui ont amorcé la disparition de la température, des adénopathies et des fausses membranes. Mais le malade reste pâle, un peu prostré, avec pouls cependant bien frappé. D'autre part, l'albuminurie et la cylindrurie persistent, et les globules blancs ont passé à 34.000 le 14 août, à 37.000 aujourd'hui. Cette polynucléose semble bien être expliquée par un abcès de la fesse.

30 août 1926. — L'ouverture de l'abcès de la fesse n'a pas amené de sédation thermique. La fièvre est due à une rougeole, dont le malade a présenté des signes indiscutables. Il continue à être prostré, sans pâleur, sans cyanose. Les globules blancs ont encore monté à 38.000. Albu-

minurie et cylindrurie persistent. La tension artérielle, qui était de 9 le 12 août, était le 24 de 6. En plus, le pouls était mou, sans arythmie. On a prescrit un quart de milligramme d'adrénaline par jour, divisé en deux suppositoires : un le matin, un le soir, car l'injection sous-cutanée avait amené des accidents : agitation, pâleur, le 24. Depuis cette thérapeutique, la tension artérielle se remonte, la maxima étant de 9 aujourd'hui, bien que l'état général ne se soit pas amélioré.

27 août. — On constate l'abolition d'un réflexe rotulien.

27 septembre. — L'enfant est toujours un peu pâle. On noté la réapparition du réflexe rotulien, encore faible, et il existe du steppage à droite. Pas d'autre paralysie ou parésie en dehors d'une réaction paresseuse des pupilles à l'accommodation. L'enfant est encore porteur de germes en grand nombre. On le désensibilise et on reprend les injections de sérum.

22 octobre. — Tout est rentré dans l'ordre, et l'enfant quitte le service complètement guéri, après avoir présenté une réaction sérique extrêmement légère.

OBSERVATION XXI

Vaz... Marie, sept ans et demi. Mai 1926.

Angine diphthérique maligne. Albuminurie et cylindrurie. Syndrome cardio-gastrique secondaire précoce. Pas de dosage d'urée dans le sang. Décès. Vérification.

Aucun passé pathologique. L'affection actuelle semble avoir débuté il y a huit jours environ par des picotements de l'arrière-gorge qui s'accroissent progressivement, puis s'installe de la gêne à la déglutition et à la mastication. L'haleine devient fétide, le cou se met à grossir.

A l'examen : petite malade chétive, à l'aspect malingre, un peu pâle. Température à 37°8. Pouls faible, mal perçu autour de 76. Le cou n'est pas hypertrophié d'une façon très sensible, il ne réalise pas le type du cou proconsu-

laire, cependant, ganglions sous-angulo-maxillaires légèrement douloureux. A l'ouverture de la cavité buccale, odeur fétide, nauséabonde. Amygdales et luette qu'on a peine à reconnaître, recouvertes de fausses membranes de mauvais aspect, blanc grisâtre sales, sphacélées, épaisses.

Prélèvement gorge et nez : Loeffler long, moyen, court.

Gros disque d'albumine. Examen général : négatif par ailleurs.

30 mai 1926. — Cylindrurie, épistaxis assez abondantes.

5 juin 1926. — La petite malade, après avoir fait une poussée thermique passagère à 38 degrés, est redevenue apyrétique, mais son état général s'est considérablement aggravé. Apparition du syndrome cardio-gastrique de Sevestre. Pâleur extrême de la face, pâleur de cire. Vomissements, sueurs profuses, surtout marquées depuis ce matin. Le pouls bat très faiblement. Il est très lent : 48 à la minute. L'asthénie est extrême. La malade meurt une demi-heure après sans qu'une prise de sang ait pu être pratiquée auparavant.

Autopsie.

Les reins pèsent 210 grammes, le cœur, 150 grammes, le foie, 900 grammes.

L'examen macroscopique du cœur est négatif.

Le rein gauche a une consistance ferme, et une coloration lilas au niveau des pyramides. *Le rein droit* offre une teinte violacée des parties périphériques des pyramides, et blanchâtre dans la zone corticale et la zone inter-pyramidale. Consistance ferme, décortication facile.

Surrénales macroscopiquement normales.

Examen histologique.

Les reins présentent des lésions analogues à celles qui sont consignées dans l'observation XXIII, mais les îlots inflammatoires sont plus nombreux. Il y a de très nombreux cylindres dans les tubes, et les lésions sont plutôt plus intenses que dans l'observation XXIII.

Surrénales : grosses lésions de la corticale sous forme

d'hémorragies, de congestion et d'apparition de cellules inflammatoires.

OBSERVATION XXII

Pot... René, six ans. Janvier 1926.

Angine diphtérique maligne. Pas de dosage d'urée. Albuminurie. Guérison.

Début; il y a cinq ou six jours, par une angine avec dysphagie de moyenne intensité.

A l'examen : pâleur intense. Température : 37°8.

Fausse membranes grisâtres siégeant à l'amygdale droite. Sur le bord gauche de la luette, il faut noter une fausse membrane blanche, n'encapuchonnant pas complètement la luette. Haleine non fétide. Muqueuse peu enflammée. Ganglions sous-maxillaires gauches petits, sans péri-adénite, avec à droite un gros ganglion de la grosseur d'une noix avec péri-adénite. Pas de cou proconsulaire.

Gros disque d'albumine. Au cœur, tachycardie à 100, avec embryocardie, et léger assourdissement des deux bruits. Rythme régulier.

Culture : Loeffler long, sans association microbienne.

21 janvier 1926. — Epistaxis assez abondante cette nuit. Les phénomènes notés ci-dessus persistent. La pâleur est intense. Au cœur : tachycardie avec léger assourdissement des bruits. Premier bruit un peu soufflant à la pointe.

8 février 1926. — Pâleur très prononcée, mais l'albumine a disparu. Pas d'œdème ni de signes azotémiques. Respiration calme. Rien à signaler par ailleurs.

L'enfant quitte le service guéri le 21 février.

OBSERVATION XXIII

Mar... Marguerite, quatre ans. Mai 1926.

Angine diphtérique maligne. Syndrome secondaire de la diphtérie maligne. Albuminurie. Décès. Vérification. Lésions surrénales difficiles à interpréter (altérations cada-

vériques). Lésions paraissant légères. Très grosses lésions du rein prédominantes.

Envoyée de l'hôpital Debrousse pour angine à fausses membranes.

Gorge : examen difficile; fausses membranes grisâtres recouvrant les amygdales et la luette. Muqueuse rouge tout autour. Haleine fétide. Cou proconsulaire.

Prélèvement : Loeffler long et moyen dans le nez et dans la gorge. Coryza séro-purulent bilatéral. La bouche est sèche. Les lèvres présentent des excoriations avec des croûtes brunâtres. La voix et la toux sont un peu rauques, mais non éteintes.

La température, après s'être élevée à 40°2, se maintient actuellement entre 38 et 39 degrés. Il y a un disque moyen d'albumine dans les urines.

L'enfant présente à l'index gauche une plaie superficielle datant d'une dizaine de jours. Elle a reçu, le 13 et le 14, 40 centimètres cubes de sérum antitétanique.

30 avril 1926. — L'état de l'enfant, après une amélioration de quelques jours, décline. Elle est abattue, pâle. Les réflexes rotuliens existent, il n'y a pas de signes pulmonaires.

3 mai 1926. — La pâleur est devenue extrême. Le pouls rapide est faible, difficile à percevoir, au cœur les bruits sont mal frappés, l'enfant n'a pas vomi le matin, mais dans la soirée, les vomissements apparaissent et l'enfant meurt quelques heures après.

Vérification anatomique.

Les reins présentent des altérations profondes : aspect bigarré avec zones de congestion et de cyanose, la base des pyramides est injectée.

Cœur : la consistance du myocarde est très ferme, c'est celle du cœur normal. Petites suffusions hémorragiques.

Foie : pèse 750 grammes. A la coupe, le tissu est décoloré, mais de consistance normale. Les *surrénales* sont macroscopiquement normales.

Examen histologique.

Reins : corticale : les glomérules présentent des lésions certaines, congestion intense, épaissement de la capsule de Bowmann, légers exsudats entre le glomérule et la capsule. Les tubes contournés normaux en beaucoup de points sont par contre très altérés en d'autres points. Il y a des plages où ils sont complètement nécrosés. On voit de très nombreux cylindres à leur intérieur. En outre, il y a une congestion intense avec petites hémorragies interstitielles et, de loin en loin, de petits îlots de cellules rondes.

Médullaire : c'est là que les lésions congestives et hémorragiques sont au maximum. Les tubes de Bellini semblent normaux, mais ils sont entourés de vaisseaux extrêmement dilatés, gorgés de sang et rompus en quelques points.

Surrénales : la médullaire est complètement détruite par des altérations cadavériques. Il n'y a pas de grosses lésions hémorragiques, mais seulement un peu de congestion dans la corticale. Dans la capsule, on voit de petits vaisseaux thrombosés.

Myocarde : très légère infiltration péri-vasculaire des cellules rondes, œdème insignifiant sous-endocardique.

Foie : peu de congestion, mais les espaces portes sont infiltrés de cellules inflammatoires.

OBSERVATION XXIV

Poi... Andrée, cinq ans. Juillet 1926.

Angine diphthérique grave. Croup. Vérification.

Pas de renseignements antérieurs, cependant aurait eu la diphthérie il y a trois ans.

A l'entrée : température à 38 degrés. Dyspnée modérée avec tirage, mais sans cornage.

A l'examen : amygdales volumineuses tuméfiées, recouvertes de fausses membranes adhérentes et très diffuses. Luette globuleuse; isthme du gosier très rétréci.

Adénopathie sous-angulo-maxillaire volumineuse, bilatérale, avec péri-adénite, jetage sanguinolent des deux narines sans érosion. Pas d'albumine.

Prélèvement : Loeffler long, moyen et court.

Examen du sang : GR, 5.270.000 ; GB, 49.000.

Dans la nuit, l'enfant présente une aggravation de tous les symptômes et en particulier du tirage : suppositoire à l'extrait thébaïque.

10 juin 1926. — Ce matin, tirage très marqué. Tubage. Mort de l'enfant quelques heures après.

12 juin 1926. — *Vérification anatomique.*

Reins : d'aspect un peu cyanique. Substance corticale pâle, avec réseau veineux très marqué. Base des pyramides très violacée. Tous les autres organes sont normaux macroscopiquement. Il n'y a pas de fausses membranes au niveau du larynx.

Examen histologique.

Reins : peu de congestion. Pas d'hémorragie. Pas de lésions tubulaires ni glomérulaires nettes. Seulement un peu d'infiltration péri-vasculaire en cellules rondes.

Surrénales : extrêmement altérées par une mauvaise fixation. Point d'hémorragie. Pas de congestion.

OBSERVATION XXV

Lap... Michel, trois ans. Janvier 1926.

Angine diphtérique maligne, bilatérale. Albuminurie avec signes azotémiques. Mort subite au dixième jour par syncope.

Vient de Debrousse pour angine suspecte. Sans renseignements sur ses antécédents héréditaires ou personnels.

Le début de l'affection actuelle a été insidieux il y a quelques jours par du malaise général, du coryza et de la température.

A l'entrée : facies pâle, sans coryza ni érosion sous-narinaire.

Pas de modifications de la voix ni de la toux. Pas de dyspnée laryngée.

A la gorge, sur les deux amygdales, fausses membranes blanc grisâtre, sans fétidité de l'haleine. Muqueuse peu enflammée. Ganglions sous-maxillaires volumineux, sans péri-adénite ni cou proconsulaire.

Au cœur : bruits normaux réguliers.

La culture montre du Lœffler long et du pneumo-bacille.

31 janvier 1926. — La gorge est détergée, mais la pâleur toujours très intense. Apparition de signes méningés.

3 février 1926. — Les signes méningés ont rétrocedé. L'enfant a vomi un ascaride.

4 février 1926. — Deuxième évacuation d'ascaride par vomissement. Disque d'albumine persistant.

Fin février. — L'albumine a augmenté depuis son apparition et la pâleur est toujours marquée, mais le pouls est normal, les bruits du cœur réguliers, peut-être un peu sourds.

Le soir, brusquement, vers onze heures : agitation avec cris persistants nécessitant l'isolement du petit malade. Vomissements alimentaires et bilieux. Pâleur intense. Pouls filiforme très rapide. Pas de dyspnée marquée. A minuit, syncope brusque, mort subite.

Vérification anatomique.

Rien à signaler à l'ouverture du cadavre. Pas d'épanchement, pas d'adhérence pleurale.

Poumons : normaux, crépitent bien sans foyer d'hépatisation ni lésions tuberculeuses.

Cœur : un peu dilaté, sans lésion valvulaire. Flasque, s'étale sur la table. A la coupe : couleur un peu jaunâtre, feuille morte. Pas de caillots à l'ouverture du cœur. Rien au péricarde.

Foie : un peu gros, débordant de un travers de doigt le rebord costal, d'apparence normale à la coupe.

Rate : un peu grosse, diffluente, sans péricapsulite.

Surrénales : macroscopiquement normales.

Reins : congestifs, se décapsulant bien.
Il n'a pas été fait d'examen histologique.

OBSERVATION XXVI

Pois... Jean, cinq ans. Novembre-décembre 1925.

Angine diphthérique bilatérale. Albuminurie. Signes cliniques d'azotémie. Vomissements incoercibles. Délire. Agitation. Mort subite au huitième jour.

Malade envoyé de Debrousse sans renseignements. Localement, sur les deux amygdales : fausses membranes de la largeur d'une pièce de 50 centimes, accompagnées de rougeur diffuse du pharynx. Ganglions sous-maxillaires bilatéraux.

Culture : Loeffler long.

Pas de signes laryngés. Cœur et poumons normaux.
Urines : disque moyen d'albumine.

5 décembre 1925. — L'enfant semblait aller vers la guérison. Les fausses membranes avaient disparu. La température était revenue à la normale. Les urines contenaient cependant un peu d'albumine. Ce matin, on est frappé par la pâleur cireuse de l'enfant. Tout ce qui est pris est vomi au bout de peu de temps. Le pouls radial est presque imperceptible. Il est régulier à 136. Les bruits du cœur sont très sourds. Embryocardie.

On fait des injections de caféine, d'adrénaline et d'huile camphrée.

Le soir, les mêmes signes persistent, puis l'enfant ressent une douleur abdominale, délire, s'agite, demande ses vêtements pour partir et meurt brusquement.

Vérification anatomique.

A l'ouverture du cadavre, on trouve un épanchement pleuro-péritonéal séro-fibrineux atteignant environ 1 litre et demi.

Pas de fausses membranes à la trachée ni dans le larynx.
Poumons : Ils ont un aspect un peu lavé, sans atélectasie.

Un fragment flotte sur l'eau. A la coupe : congestion œdémateuse marquée des deux lobes inférieurs. Par pression, il s'échappe de la coupe des petites bronches un peu de pus. On ne note aucun noyau de broncho-pneumonie ni de ganglions trachéo-bronchiques.

Cœur : mou et flasque. Cavités droites un peu dilatées, remplies de caillots *post-mortem*. Rien aux valvules ni au péricarde.

Surrénales : macroscopiquement normales, sans hémorragie visible, elles sont normales à la coupe.

Reins : un peu gros, se décapsulent bien. A la coupe : corticale pâle; dans la médullaire, on note la présence de plages diversement colorés, les unes très foncées rouge noirâtre, les autres pâles blanchâtres.

Foie : gros, d'aspect normal, un peu pâle à la coupe.

Rate normale.

Examen histologique.

Reins : corticale un peu congestionnée, dilatation des capillaires intertubulaires et légère hyperémie glomérulaire avec un peu d'épaississement de la capsule. Par contre, gros raptus vasculaires dans la zone des tubes droits, les raptus remontant certainement à une période déjà ancienne, car tout autour les cellules sont chargées de pigments sanguins. Les lésions dégénératives des tubes contournés sont incontestables quoiqu'un peu discrètes. Autour, il y a des zones d'épithélium rigoureusement intactes. Les tubes de Bellini présentent par places des lésions de leur épithélium et contiennent des cylindres, très peu de diapédèse, aucune zone en voie d'abcédation.

Surrénales : grosses lésions congestives et hémorragiques. Toute la corticale est disloquée par ces suffusions qui prédominent dans la région d'union avec la médullaire. En ces points, un peu d'infiltration leucocytaire. La médullaire, très bien fixée, paraît complètement saine.

Foie : très congestif, avec infiltration lymphocytaire marquée des espaces portes.

OBSERVATION XXVII

Lou... René. Novembre 1925.

*Diphthérie maligne. Croup. Tubage. Mort de l'enfant.
Examen anatomique.*

L'enfant est envoyé de Debrousse, présentant une pâleur très marquée et une dyspnée intense avec tirage et cornage. On le tube immédiatement. Le tubage améliore la situation. On le fait suivre d'une injection intraveineuse de sérum : 10 centimètres cubes et $1/4$ de centimètre cube de solution d'adrénaline sous la peau.

L'examen de la gorge est impossible, mais les fausses membranes ne semblent pas nombreuses.

La culture montre du Loeffler long et des staphylocoques; il y a des ganglions sous-maxillaires. Température à 40 degrés.

Deux jours après, état syncopal. Détubage. Traitement de la syncope. L'enfant reste très pâle avec tirage sus et sous-sternal. On le retube à 3 heures de l'après-midi. Pas d'amélioration. A 6 heures, l'enfant meurt dans l'asphyxie progressive terminée par le collapsus.

Vérification anatomique.

L'examen de la gorge ne montre pas de fausses membranes. On ne perçoit qu'un point blanc au-dessous duquel se trouve une ulcération dans le larynx. Rien au cœur, ni aux poumons, ni au foie macroscopiquement.

Examen histologique.

Reins : dans la corticale, on voit de nombreux petits vaisseaux thrombosés. Les cellules avoisinantes sont bourrées de pigments ocres. Il s'agit en certains points de véritables infarctus.

Surrénales : macroscopiquement, l'examen attentif montre de petits points noirs hémorragiques. Au microscope, congestion intense avec nombreux petits vaisseaux thrombosés dont le caillot s'organise. Pas d'hémorragies.

Les points noirs, macroscopiquement visibles, correspondent à des thromboses vasculaires vues microscopiquement.

OBSERVATION XXVIII

Rim... Francisque, cinq ans. Juin 1926.

Angine diphtérique maligne. Mort rapide avec dyspnée et cyanose.

Végétations adénoïdes opérées l'année dernière. Varicelle il y a deux ans. L'affection actuelle a débuté le 17 juin par une dysphagie brusque, le 20 apparut une adénopathie bilatérale considérable, plus marquée à gauche.

A l'entrée, état général bon, avec cyanose légère et gêne respiratoire due à un coryza séro-purulent bilatéral abondant. Dans la nuit, épistaxis.

La gorge montre des fausses membranes volumineuses tapissant toute la surface de la muqueuse, d'odeur fétide. L'adénopathie est bilatérale et considérable, donnant tout à fait l'aspect du cou proconsulaire. Pas d'albumine dans les urines. Lœffler long, moyen et court.

22 juin 1926. — L'enfant est mort hier soir. On n'a pas de précisions sur les circonstances qui ont accompagné le décès.

Vérification anatomique.

Reins : pâles au niveau de la substance corticale avec aspect cyanique du réseau veineux et de la base des pyramides. Les autres organes ont un aspect macroscopiquement normal.

OBSERVATION XXIX

Mou... Jean, deux ans. Mais 1926.

Angine diphtérique maligne avec albuminurie et cylindrurie légère. Adéno-phlegmon sous-maxillaire gauche. Leucocytose progressivement décroissante. Guérison.

Début il y a quatre ou cinq jours. A l'entrée : température à 40 degrés.

Gorge : rougeur diffuse avec fausses membranes au niveau des deux amygdales. Adénopathie surtout marquée à gauche avec péri-adénite formant une grosse tuméfaction dure, sous-maxillaire. Prélèvement montre des Loefflers longs. L'examen des urines révèle un gros disque d'albumine avec des débris de cylindres. Foie augmenté de volume.

Examen du sang : GR, 4.495.000; GB, 40.000.

Coryza séro-purulent à prédominance droite.

8 juin 1926. — Examen du sang : GR, 39.000; GB, 4.309.000. L'adénopathie sous-maxillaire gauche est considérable avec péri-adénité marquée. Elle forme une grosse tuméfaction du volume d'une mandarine avec réaction du côté de la peau.

12 juin 1926. — Incision de l'adénite sous-maxillaire, écoulement d'un verre de pus environ, jaunâtre, bien lié.

19 juin 1926. — GR, 5.838.000; GB, 21.000. Disparition de l'albuminurie et de la cylindrurie, cette dernière avait été seulement passagère.

L'enfant quitte le service le 26 juin.

OBSERVATION XXX

Bus... Mireille, trois ans. Juin 1926.

Diphthérie maligne. Albuminurie et cylindrurie. Mort rapide. Vérification.

Enfant malade depuis quatre jours, arrivant en état de dyspnée modérée, avec une température à 38 degrés et de la pâleur cireuse du visage. Cou volumineux, déformé, avec un empatement diffus où la palpation ne permet pas d'individualiser les ganglions.

Gorge : difficile à voir; on constate seulement la présence de fausses membranes grisâtres très étendues. Coryza avec érosion des narines.

Foie normal. Prélèvement : Laitier long, moelleux.

Examen du sang : GR, 5.983.000; GB, 37.000.

Mort sans cyanose sans augmentation notable de la dyspnée.

Vérification anatomique.

Sujet injecté vingt minutes après la mort.

Reins : pas très gros, décolorés, blancs, avec une teinte à peine lilas de la base des pyramides.

Rien aux poumons qui crépitent normalement.

Examen histologique.

Reins : congestion assez marquée de la corticale, certains points étant même hémorragiques. Il existe de place en place, à côté de tubes d'aspect normal, des tubes complètement dégénérés et acidophiles, formant de petits foyers assez rares. On voit de nombreux cylindres dans les tubes.

Surrénales : La corticale est extrêmement congestionnée dans l'ensemble, et il existe, au voisinage de la médulla, des foyers d'apoplexie étendus qui, en certains points, sont cohérents jusqu'à la capsule.

Cœur : œdème sous-endocardique assez important. Pas de myocardite.

OBSERVATION XXXI

Pra... Anna, trois ans. Mai 1926.

Diphtérie maligne avec albuminurie légère sans cylindrurie. Croup. Mort.

Envoyée de Debrousse pour angine à fausses membranes durant depuis vingt-quatre heures.

A l'examen : enfant très pâle avec un peu de cyanose des extrémités. Très dyspnéique avec un peu de tirage et de battement des ailes du nez. Toux rauque croupale.

Examen de la gorge : fausses membranes blanc-grisâtre occupant les deux amygdales recouvrant la luette et s'étendant au voile du palais. Odeur fétide. Au cou : ganglions sous-maxillaires avec œdème.

A l'auscultation pas de râles; la base droite respire cependant moins bien que la gauche. On n'arrive pas à délimiter le bord inférieur du foie. Les urines renferment un petit disque d'albumine. La température est à 39°2. Le pouls à 140.

L'examen direct montre du Lœffler long et du pneumocoque.

Le lendemain, aggravation des symptômes. Mort.

Vérification anatomique.

Larynx et trachée : pas de fausses membranes.

Poumons :

A gauche : chancre d'inoculation tuberculeuse sans autres lésions macroscopiquement bacillaires.

A droite : hépatisation du lobe inférieur.

Cœur : pas de lésions d'endocardite. Le parenchyme myocardique est remarquablement dur et ferme.

Reins : pâles avec injection des veines sous-pyramidales et diminution de la substance corticale sans adhérences capsulaires, le tout donnant l'impression du gros rein blanc.

Surrénales : pas de lésions macroscopiques.

OBSERVATION XXXII

Pot... Simone, trois ans. Septembre 1925.

Diphtérie maligne, à type hémorragique. Albuminurie.

Mort assez rapide au dixième jour.

Malade envoyée pour diphtérie pharyngée avec épistaxis.

A l'entrée : température à 37°8. Gêne respiratoire sans ganglions. La gorge est recouverte d'un enduit blanc jusque sur la luvette.

On fait 15 centimètres cubes de sérum intraveineux et 30 intramusculaire.

La culture montre du Lœffler, long, moyen et court.

Les urines renferment un gros disque d'albumine.

4 septembre. — La gorge commence à se déterger, mais l'épistaxis s'est renouvelée plus importante.

11 septembre. — Saignement des gencives, un vomissement. Mort quelques heures après.

OBSERVATION XXXIII

Fib... Lina. Octobre 1925.

Angine diphtérique maligne. Croup. Deux tubages. Mort subite.

Entre dans le service pour angine diphtérique. A un frère soigné dans le service pour angine diphtérique banale.

Les fausses membranes de la gorge sont extrêmement nettes, épaisses, nombreuses.

La culture montre du Lœffler. Il y a des ganglions sous-maxillaires.

La dyspnée oblige à tuber.

Trois jours après, on détube l'enfant, qu'on est obligé de retuber à nouveau une heure après.

Le deuxième détubage a lieu trois jours après. Le lendemain, pâleur subite. Syncope. Mort.

La *vérification anatomique* n'a pas été consignée dans son entier. Il ne reste de toute l'étude anatomique que l'examen histologique des surrénales.

Surrénales : congestion de tout l'organe prédominant à l'union de la médullaire et de la corticale. Il existe là de petits raptus hémorragiques et une légère infiltration de cellules rondes.

OBSERVATION XXXIV

Mel... Isabelle, trois ans. Juin 1925.

Angine diphtérique avec croup. Tubage. Décès. Vérification.

Malade amenée en période d'asphyxie avec cyanose. Tirage. Cornage.

L'examen de la gorge révèle une grosse quantité de fausses membranes. On pratique un tubage immédiat. Les phénomènes asphyxiques s'amendent d'emblée. La malade reçoit 20 centimètres cubes de sérum intraveineux et 40 intramusculaire.

La nuit du 4 au 5 est extrêmement agitée.

Le 5 au matin, l'agitation persiste, mais il n'y a aucun signe de dyspnée et le tube est parfaitement supporté.

A l'examen de la gorge, on constate encore une fausse membrane enveloppant la luette en doigt de gant.

Le lendemain, nouvel accès de suffocation. Le tube est parfaitement en place. On l'enlève et on le remplace par un autre. Les phénomènes asphyxiques s'amendent un peu, mais le délire persiste et la malade meurt peu après.

On constate au cours du tubage, la présence de râles fins, diffus, nombreux, emplissant toute la poitrine.

Vérification anatomique

La trachée, le larynx et les bronches ne présentent aucune trace de fausses membranes, mais il y a des lésions nettes de broncho-pneumonie à foyers multiples avec un emphysème aigu considérable.

Examen histologique des surrénales.

Macroscopiquement, il y a des hémorragies visibles dans les deux surrénales. Au point de vue microscopique, on trouve de petites hémorragies centrales avec caillots déjà anciens. Les cellules de la corticale qui bordent le caillot sont bourrées de pigments ferrugineux. En différents points, autour des vaisseaux, se trouvent quelques cellules rondes. A côté de la grosse hémorragie centrale, on en trouve des quantités d'autres, parfois assez éloignées d'elle. Les travées sont souvent séparées par un tissu conjonctif assez abondant et contenant quelques cellules rondes.

OBSERVATION XXXV

Ton... Marie-Gilberte, cinq ans. 9 mai 1925.

Angine diphthérique maligne. Association Lœffler-spirille.

Mort.

Pas d'antécédents à signaler.

L'affection actuelle remonte à huit jours environ. Elle a débuté par du malaise général, de la céphalée, de la dysphagie.

A l'entrée : température à 38 degrés. Pâleur assez accentuée.

L'examen du fond de la gorge révèle au niveau de la face interne des amygdales et s'étendant aussi sur la face antérieure et sur les piliers, prédominant nettement à droite, la présence d'un enduit gris noirâtre, d'odeur extrêmement fétide.

Au niveau de la narine droite, coryza important avec érosion légère. Adénopathie sous-maxillaire accentuée.

L'examen microbiologique pratiqué dès l'entrée a décelé la présence de spirilles et de Lœffler long et moyen. Les urines renferment un disque moyen d'albumine. Rien à signaler aux autres appareils.

12 mai 1925. — Ce matin, brusquement et après avoir mangé comme d'habitude, l'enfant a pris un malaise : pâleur anormale, respiration brève, superficielle, pouls filiforme et très rapide. On met en œuvre le traitement habituel. Mort rapide.

OBSERVATION XXXVI

Dup... Lucienne, trois ans. Février 1925.

Angine diphthérique maligne. Très gros disque d'albumine. Paralyse du voile et des membres inférieurs. Guérison.

A l'entrée, enfant pâle, température à 38°5. Epistaxis

abondante. Gorge rouge, amygdalées grosses et recouvertes de fausses membranes. Adénopathie sous-maxillaire et cervicale très importante. Mauvais état général. Pouls rapide. Bruits du cœur assourdis.

L'enfant, qui avait reçu 20 centimètres cubes de sérum avant l'entrée, reçoit dans le service 50 centimètres cubes de sérum intramusculaire et 20 centimètres cubes de sérum intraveineux le premier jour, puis 50 centimètres cubes intramusculaire le lendemain. En même temps, toni-cardiaques.

Culture : Loeffler court, moyen et long. Urines, très gros disque d'albumine.

9 février 1925. — Température tombée à 37°5. Etat général meilleur. L'enfant est moins pâle. La gorge est presque complètement détergée.

11 février 1925. — On fait jusqu'à ce jour 50 centimètres cubes de sérum par jour, en même temps qu'on continuait les toni-cardiaques.

L'adénopathie a disparu. Plus d'épistaxis.

10 mars 1925. — La dernière culture remontant au 21 février était négative. L'albuminurie a disparu, mais l'enfant reste très pâle, et il existe une paralysie du voile apparue depuis cinq jours. En même temps on constate une paralysie des membres inférieurs, flasque, symétrique, avec abolition des réflexes.

3 avril 1925. — L'enfant sort du service complètement guérie.

OBSERVATION XXXVII

Coi... Madeleine, six ans. Janvier 1925.

Angine diphtérique grave. Guérison.

L'affection actuelle a débuté le 4 janvier et l'enfant est restée cinq jours sans traitement sérique après le début de son angine.

A l'entrée, enfant abattue, excessivement pâle. Température à 37°5. Pouls à 120.

L'examen de la gorge montre une gorge rouge, oedématisée, recouverte de fausses membranes confluentes, grisâtres, et très étendues. Haleine très fétide. Langue très saburrale. Gros ganglions sous-maxillaires douloureux à la palpation. Pas de phénomènes respiratoires.

L'enfant a reçu à l'entrée : 50 centimètres cubes de sérum intra-musculaire ; à cause de l'intensité de ses symptômes, elle reçoit 20 centimètres cubes intra-veineux dilués dans 10 centimètres cubes de sérum physiologique. Aucun incident.

16 janvier 1925. — Grosse amélioration. Pâleur moins nette. Il apparaît une éruption sérique, urticarienne de la face et des membres.

L'enfant sort guérie le 1^{er} février 1926.

OBSERVATION XXXVIII

Mar... Claudius, six ans. Décembre 1925.

Angine diphtérique maligne. Paralysie du voile au trentième jour. Leucocytose peu marquée. Rougeole. Guérison. Pas de renseignements sur les antécédents. Debut insidieux il y a deux ou trois jours par de l'asthénie, pâleur et température à 38 degrés.

A l'examen : pâleur peu prononcée, légère dysphagie, température à 39°6. Gros ganglions sous-angulo-maxillaires bilatéraux du volume d'une mandarine, qu'on ne peut pas mobiliser sur les plans environnants.

A la gorge : fausses membranes blanc grisâtre, tapissant toute la gorge et la paroi postérieure du pharynx, fétides, adhérentes, sans hémorragies notables. Pas de signes de dyspnée laryngée, voix cependant enrouée, mais non éteinte. Foie déborde de 1 travers de doigt. Rate non perçue. Rien à signaler au cœur, ni aux poumons.

La culture montre des Loefflers longs, moyens, avec des pneumocoques. Les urines ne renferment pas d'albumine.

14 janvier 1926. — L'examen de la gorge est négatif.

Les ganglions cervicaux sont réduits au volume d'une noisette. Etat général excellent. Pas de paralysie. Rien au cœur.

La culture a montré du Loeffler le 11 janvier 1926.

20 janvier 1926. — Paralysie du voile. Réflexes tendineux conservés.

24 janvier. — Abolition complète des réflexes rotuliens. Persistance de la paralysie du voile. Pas de troubles de la vue.

2 février 1926. — La paralysie du voile persiste, mais les réflexes tendineux sont réapparus. L'état général s'améliore. La marche est facile sans grande fatigue.

5 février 1926. — Paralysie du voile de nouveau. Les réflexes tendineux sont normaux. Pas de troubles de la vue. L'état général s'est notablement amélioré.

18 février. — Trois cultures du mucus pharyngé sont négatives, mais l'enfant contracte la rougeole et passe dans le service réservé aux rougeoles.

OBSERVATION XXXIX

Per.... six ans. Juin 1926.

Diphtérie maligne. Tubage. Mort quelques heures après l'entrée dans le collapsus, sans renseignements. Vérification anatomique.

L'enfant est amené mourant. Il est cyanosé, respire à peine. Les pupilles sont fixes, ne réagissent pas. Les extrémités sont froides. On pratique immédiatement la respiration artificielle. On fait des injections d'huile camphrée et de caféine, de sérum antidiphtérique. On fait respirer de l'oxygène. La respiration artificielle a un peu amélioré la scène clinique. Les lèvres de l'enfant sont moins violacées. Il respire un peu. On pratique alors un tubage et l'on constate que les amygdales sont énormes, laissant entre elles seulement un pertuis étroit.

Le tubage ne paraît pas améliorer sensiblement la dyspnée. On continue la respiration artificielle, les inhalations d'oxygène. On essaye de pratiquer une injection de sérum antidiphthérique intraveineuse, mais on ne peut pénétrer dans les veines. L'enfant meurt après quelques minutes.

Vérification anatomique.

Cadavre injecté une heure après la mort.

Reins : cyaniques, substance corticale pâle avec réseaux veineux violacés, très apparents. Base des pyramides très marquée. Décortication normale. Rien d'anormal par ailleurs à l'examen macroscopique.

Examen histologique.

Reins.

Corticale : congestion simple, sans lésions glomérulaires, ni tubulaires nettes.

Médullaire : énorme congestion avec, par places, hémorragies ayant déjà laissé exsuder du pigment dans les cellules avoisinantes.

Surrénales : congestion de la médullaire avec petites hémorragies par places.

Cœur : endocardite apexienne intense avec caillots organisés. Près de l'endocarde, des fibres musculaires sont dissociées par une infiltration intense de globules rouges.

OBSERVATION XL

Ber... Francine, trente et un ans.

Entrée le 20 mai avec un syndrome d'angine grave. Décédée le même jour.

Gros cou avec péri-adénite noyant les adénopathies. Pâleur, sérosité rougeâtre dans les narines. Température à 40 degrés. Enorme disque d'albumine dans les urines avec cylindres hyalins. Prélèvement : Loeffler long, moyen et court, pneumocoque. Meurt quelques heures après son

arrivée dans le service, sans autres renseignements sur son état antérieur.

Vérification anatomique.

Rien de particulier aux poumons qui crépitent et ne présentent aucun signe de congestion.

Rate : 250 grammes, volumineuse, sans lésions apparentes.

Reins : gros, légèrement pâles, capsules se laissant facilement décoller sans arracher des parcelles de parenchyme. A la coupe : corticale d'inégale épaisseur, très amincie par places.

Examen histologique.

Reins : énormes altérations cadavériques qui permettent seulement de dire qu'il y a une congestion intense, notamment dans la médullaire. En certains points, près du sommet des pyramides de Malpighi, il y a même thrombose de certains vaisseaux avec pigments ferrugineux dans les tubes avoisinants.

Surrénales : pas de grosses lésions, seulement un peu de congestion corticale.

Foie : grosse dilatation capillaire. Grosse surcharge graisseuse, c'est un foie très gras.

Cœur : pas de lésions sur les fragments examinés.

OBSERVATION XLI

Ber... Jeanne, trois ans. Novembre 1926.

Angine diphtérique maligne. Augmentation progressive de la leucocytose. Urée dans le sang : 0 gr. 94 par litre. Décès.

Pas de maladie antérieure, sauf une rougeole dans le courant de l'année.

L'affection remonte au 2 novembre et a débuté par de la dysphagie.

A l'entrée, petite malade un peu pâle. Température à

37°5, Le cou est très volumineux, surtout à gauche où il y a de gros ganglions douloureux.

Examen de la gorge : les deux amygdales sont grosses et recouvertes de fausses membranes très étendues. La luette est fortement resserrée par les amygdales et présente quelques fausses membranes. Jetage séro-sanguinolent très abondant par le nez. Odeur infecte de l'haleine.

Pas d'albumine, pas de cylindres.

Examen microscopique. Loefflers nombreux longs, moyens et courts. Dosage de l'urée sanguine : 0 gr. 94 par litre.

7 novembre. — Etat général grave. Il existe encore des fausses membranes confluentes, grisâtres. L'odeur de l'haleine est infecte. Le jetage séro-sanguinolent avec érosion de la lèvre supérieure et de la narine est très intense. Saignements du nez et de la gorge.

10 novembre. — Depuis hier l'enfant rejette tous ses aliments et vomit même loin des repas. Très grande pâleur. Extrémités froides. Pouls petit. Jetage persistant avec fétidité de l'haleine. Les selles noirâtres contiennent du sang.

Au niveau de la gorge, on constate qu'il existe une rougeur très intense des deux amygdales hypertrophiées. La luette peu œdématiée est globuleuse. Sur les deux amygdales, au niveau du pôle supérieur, débris de fausses membranes d'aspect sphacélique noirâtre.

Hypertrophie splénique légère et hépatique modérée. L'enfant paraît souffrir et de temps à autre pousse un cri plaintif. Aucun symptôme méningé.

On a pratiqué deux numérations globulaires.

La première le 7 novembre donne : GR, 5.704.000 ; GB, 21.000.

Formule leucocytaire : PN 66, L 14, MN 5, GM 2, Myélo 11. Formes de transition 5.

La deuxième numération du 10 novembre montre : GR, 4.991.000 ; GB, 31.000.

Formule leucocytaire : PN 70, L 17, MM 2, GM 2, Myélo 5. Formes de transition 4. Pas d'éosinophile.

11 novembre. — L'enfant paraît aller un peu mieux. Elle est sortie de l'état voisin de la somnolence des premiers jours. Les extrémités se sont réchauffées. Mais le pouls est incomptable par suite de son irrégularité. Il est très accéléré et au cœur on constate de nombreuses extrasystoles.

La petite malade a vomi plusieurs fois dans la nuit.

La malade meurt à six heures du soir, après avoir fait toute seule les mouvements nécessaires pour s'asseoir; elle a été emportée dans une syncope brusque.

Vérification anatomique :

1° *Larynx* : rien d'anormal.

2° *Foie* : 410 grammes, violacé, congestionné, de consistance ferme.

3° *Cœur* : 65 grammes. Ventricule droit très flasque, ventricule gauche de consistance diminuée, mais sans être flasque. Coloration normale. A la coupe : décoloration du muscle surtout dans les ventricules.

4° *Surrénales* : macroscopiquement normales.

5° *Reins* : très pâles dans l'ensemble. Décoloration générale, teinte lilas de la base des pyramides. Consistance normale.

Examen histologique

Surrénales.

Petites hémorragies macroscopiquement visibles de la corticale.

Histologiquement ces hémorragies apparaissent très nettement. On trouve du pigment ferrugineux déjà concrété.

Par ailleurs, congestion peu intense. La structure est bien conservée en dehors des zones hémorragiques.

Reins : Le fragment prélevé ne comporte pas de lésions épithéliales. Les cellules sont même remarquablement bien fixées et sans altérations cadavériques. Rien aux glomérules. A signaler seulement dans la médullaire de

petites hémorragies interstitielles discrètes et un peu de congestion.

Myocarde : œdème sous-endocardique avec hémorragies interstitielles du myocarde sous-endocardique. En quelques rares points on trouve quelques cellules inflammatoires. Les caillots qui adhèrent à l'endocarde sont de date un peu ancienne.

Dans l'ensemble, myocarde normal, péricarde normal. En somme, endocardite et thrombose apexienne.

OBSERVATION XLII

(Due à l'obligeance de M. le professeur Mouriquand.)

Lac... Emile, six ans et demi. Novembre 1926.

Syndrome secondaire malin diphtérique. Angine non traitée. Apparition du syndrome secondaire dix-huit jours après. Albuminurie. Urée sanguine : 4 gr. 28. Mort. Vérification.

L'enfant entre dans le service pour paralysie du voile du palais d'origine diphtérique. Rien de particulier dans les antécédents. L'affection actuelle débuta le 15 octobre par des frissons et du mal de gorge, mais sans pâleur.

20 octobre 1926. — On constate une fausse membrane sur la base de la langue.

1^{er} novembre 1926. — L'enfant paraît guéri.

La paralysie se déclara le 3 novembre. Les liquides ressortent par le nez. La voix est nasonnée, mais jusqu'à son entrée à l'hôpital l'enfant n'a pas reçu de sérum.

A l'entrée : pâleur des téguments et des muqueuses. Ce qui frappe, c'est le nasonnement. L'examen du voile montre une parésie surtout marquée du côté gauche. L'examen pulmonaire est négatif. Les réflexes pupillaires sont normaux. Les réflexes rotuliens et achilléens sont vifs.

Au cœur : les bruits du cœur sont rapides à 120. La palpation et l'auscultation révèlent un galop très net.

La pointe est dans le Ve espace, l'aire de matité cardiaque ne paraît pas augmentée.

Tension artérielle, systolique : 9,5. Les urines renferment un gros disque d'albumine. L'enfant reçoit 30 centimètres cubes de sérum antidiphtérique, 10 gouttes de noix vomique avec de l'ergotine, de la streyhnnine et de la caféine.

7 novembre. — La pâleur est toujours très accentuée. Le pouls à 120. Le galop persiste. Le foie déborde de deux travers de doigt.

Ce matin il y a eu un vomissement alimentaire. Pas de troubles de l'accommodation. Réflexes des membres inférieurs normaux.

La culture est négative. On fait 50 centimètres cubes de sérum intramusculaire et 10 centimètres cubes d'huile camphrée.

8 novembre. — Hier soir l'état s'était nettement aggravé. L'enfant se plaignait de la région épigastrique. Vomissements alimentaires et nausées toute la journée. Pas de myosis, pas de convulsions. Somnolence.

Urines très rares, à peine quelques centimètres cubes, troubles. Pas de douleurs lombaires, pas d'œdème, pas de céphalée. Pouls à 128. Au cœur le galop persiste.

On fait 20 centimètres cubes de sérum intraveineux dilués dans 10 centimètres cubes de sérum physiologique. Pas de réactions. Adrénaline : $1/2$ centimètre cube. Sérum glucosé : 60 centimètres cubes.

Ce matin, température à 37°3. Pouls à 120, peu tendu, régulier. Même rythme au cœur. Les vomissements et la douleur épigastrique ont disparu. La somnolence et la pâleur persistent. Urines : 125 centimètres cubes en vingt-quatre heures, foncées, troubles, contenant 4 grammes d'albumine par litre, quelques cylindres granuleux, de rares globules blancs, quelques cellules épithéliales.

Examen du Dr Bernheim : l'enfant présente, à n'en pas douter, le syndrome secondaire malin de la diphtérie

qui a débuté quinze jours environ après l'angine par une paralysie du voile du palais. L'enfant est moins pâle qu'hier, moins angoissé, mais il se plaint toujours du ventre et porte la main, lorsqu'on le lui demande, à l'hypocondre droit. Le pouls est rapide à 120. Au cœur on note l'existence d'un galop très net, à type surtout auditif. Il est difficile d'avoir des précisions sur le volume du foie. Les urines sont rares (125 grammes). L'enfant a vomi hier plusieurs fois.

9 novembre. — *Urée du sang* : 1 gr. 28. Légère amélioration, ce matin, de l'état général. Hier soir l'enfant vomissait immédiatement dès la moindre ingestion. Ce matin il boit un peu et vomit moins, mais la pâleur persiste ainsi que le galop et la tachycardie. On continue le même traitement : sérum antidiphthérique intra-veineux sous-cutané et intramusculaire. Adrénaline, digitaline : 6 gouttes. Sérum glucosé : 60 centimètres cubes.

Tension systolique : 9 ; diastolique : impossible à préciser.

9 novembre 1926. — Numération globulaire : GR, : 4.867.000 ; GB, 27.000.

Formule leucocytaire : PN 79 ; L 12 ; MM 8 ; GM 1.

10 novembre. — Aggravation. Pouls très mou, irrégulier à 140. Pâleur extrême avec des moments de cyanose. Pas de vomissements ni de myosis. Alternatives de périodes de calme et d'agitation.

Urines : 125 centimètres cubes. Tension : 8.

On fait le matin et le soir 1/4 de milligramme d'ouabaïne.

Le 11. — Hypothermie, cyanose, pouls filant, incompatible ; 2 grammes d'albumine dans les urines. Mort.

Vérification anatomique.

On trouve une petite quantité de liquide citrin dans les deux plèvres et dans le péritoine. Pas d'adhérences.

Poumons : droit : 110 grammes ; gauche : 105. Présentent de la congestion des bases sans broncho-pneumonie.

Cœur : 150 grammes, mou et dilaté. A la coupe le myocarde paraît de coloration un peu pâle. Un gros caillot adhérent dans l'oreillette droite. Rien aux orifices.

Foie : 720 grammes. A la coupe, aspect de foie gras, de coloration pâle, de consistance molle.

Reins : droit : 75 grammes; gauche : 80 grammes. Ils sont gros, de coloration pâle. A la coupe la corticale apparaît presque blanche, elle n'est pas amincie. Les pyramides tranchent par leur aspect violacé sur la pâleur de la corticale. La capsule se détache facilement. Il n'y a pas trace d'adhérences.

Surrénales : droite : 10 grammes; gauche : 8 grammes. Pas de lésions macroscopiques, pas de foyers hémorragiques.

Système nerveux (cerveau et bulbe) prélevés pour examen histo-bactériologique,

Examen histologique (Dr Bernheim).

Reins : il existe des lésions de glomérulonéphrite très prédominantes sur le tube contourné. Les glomérules de Malpighi montrent des lésions inflammatoires assez discrètes sous forme de polynucléaires et de cellules rondes disséminés à leur surface. Pas d'infiltration inflammatoire intertubulaire. Les tubes contournés présentent de grosses lésions de dégénérescence cellulaire : le protoplasma est tuméfié, granuleux. Le noyau prend très mal le colorant. Mêmes lésions au niveau des tubes droits. Les capillaires sont dilatés, en certains points il existe de petites hémorragies.

Il existe une infiltration inflammatoire assez discrète, quelques amas de polynucléaires entre les travées hépatiques. Dans son ensemble, le tissu présente des lésions nettes de dégénérescence. Les éléments cellulaires prennent mal le colorant. En de nombreux endroits le protoplasme est vacuaire avec un noyau en pycnose. D'autre part, on note des sortes de lacunes dans le parenchyme, même les éléments cellulaires ont disparu, remplacés par une sub-

stance granuleuse. Pas d'altérations vasculaires. Pas d'hémorragies.

Myocarde : aucune lésion apparente. La striation est nettement conservée. Pas d'altération du tissu interstitiel.

Surrénales : tant dans la substance corticale que dans la substance médullaire on ne trouve aucune lésion notable. Pas d'hémorragies.

Bulbe : pas de Loeffler sur les coupes.

La culture pratiquée par le Dr Sedaïllan a été négative, de même que l'*inoculation au cobaye*.

CONCLUSIONS

I. — L'angine diphtérique maligne est une localisation pharyngée du bacille de Lœffler caractérisée localement par la présence de fausses membranes épaisses, grisâtres et fétides avec un engorgement ganglionnaire cervical considérable et par une intoxication générale d'évolution souvent mortelle immédiatement, ou après par une trompeuse période d'accalmie.

II. — Il y a deux sortes d'angines diphtériques malignes :

a) L'angine d'emblée maligne, maladie locale et générale ;

b) L'angine maligne secondaire à une angine commune plus ou moins nette, maladie à symptomatologie locale estompée, à symptomatologie générale tardive grave.

III. — Les signes d'insuffisance surrénale, la défaillance du rein, les modifications du nombre des leucocytes sont des manifestations presque constantes de la malignité diphtérique au cours de la période d'état.

IV. — En dehors de l'envahissement de l'arbre respiratoire, de rares cas de défaillance cardiaque pure ou de paralysie bulbaire, les malades meurent :

a) Par défaillance surrénale ;

b) Par défaillance rénale,

soit isolées en syndromes presque purs, soit plus souvent par défaillance associée des deux organes.

V. — L'insuffisance rénale se caractérise par de l'albuminurie avec cylindrurie et par de la rétention azotée dans le sang.

L'albuminurie seule est sans valeur pronostique par sa quantité. L'association albuminurie-cylindrurie est d'une signification grave.

Plus l'azotémie est élevée, plus le pronostic s'assombrit ; quand elle atteint 0 gr. 90 à 1 gramme, le pronostic est irrémédiablement fatal.

Les diphtéries malignes qui guérissent sont des diphtéries malignes sans azotémie (30 pour 100 des cas).

VI. — La défaillance surrénale explique l'hypotension, l'asthénie, la diminution de tonicité cardiovasculaire, le *peu d'intensité de la lutte antitoxique* et la mort par syncope.

VII. — L'augmentation progressive de la leucocytose est d'un mauvais pronostic ; une leucocytose élevée et unique n'a pas de signification. La recherche doit être faite plusieurs fois pour acquérir une valeur ;

la baisse progressive de la leucocytose accompagne au contraire un bon pronostic.

VIII. — Les lésions surrénales sont constantes. Elles sont plus souvent microscopiques que macroscopiques, revêtent le type hyperhémique et prédominent sur la corticale ou dans la zone d'union cortico-médullaire.

IX. — Les lésions rénales sont des lésions de néphrite aiguë atteignant moins le glomérule que les tubes contournés et les tubes droits ; elles sont d'ordre hémorragique, surtout au niveau des tubes droits ; celles des tubes contournés sont surtout des lésions dégénératives épithéliales. Ces lésions sont constantes dans tous les cas mortels que nous avons observés.

X. — Aucune des pathogénies exclusives proposées pour expliquer la malignité diphtérique n'entraîne la conviction. La malignité diphtérique est le fait de l'intoxication loefflerienne par deux facteurs :

- a) La virulence microbienne ;
- b) La déchéance des défenses organiques.

Les lésions anatomiques et l'étude clinique montrent que deux organes sont particulièrement atteints : le rein et la surrénale.

XI. — La néphrite diphtérique bloque le rein et entraîne l'azotémie. La surrénalite inhibe surtout les fonctions antitoxiques de la surrénale et empêche la destruction des poisons organiques. Ces deux facteurs

d'intoxication s'associent. Le rein et la surrénale jouent un rôle synergique et les lésions prépondérantes de ces deux organes, en cas de malignité diphtérique, créent une maladie générale tuant par intoxication.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Vu :

G. MOURIQUAND.

LE DOYEN.

J. LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 7 février 1927.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ

J. GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- AVIRAGNET, WEILL-HALLE, P.-L. MARIE, Article *Diphtérie du Nouveau traité de médecine*.
- AVIRAGNET, LUTEMBACHER et M^{lle} LE SOUDIER, *Archives des maladies du cœur*, 1918.
- AVIRAGNET et LUTEMBACHER, *Journ. méd. français*, 1920, n° de janv.
- AVIRAGNET et LUTEMBACHER, *Archives des maladies du cœur*, 1920.
- BABONNEIX, Thèse de Paris, 1904.
- BABONNEIX, *Presse médicale*, 1916.
- BABONNEIX et POLLET, *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 20 mai 1925.
- BEAUDOIN, *la Diphtérie à l'Hôpital Trousseau en 1905* (Thèse de Paris, 1907).
- BARBIER, *l'Albuminurie diphtérique*, Paris, 1888.
- BERNHARDT, *Semaine médicale*, 1895, p. 348.
- V. BIE et SCHVENSEN, *Journal of the infectious diseases*, XXX, n° 3, mars 1922.
- BILLA, *la Streptodiphtérie expérimentale* (Thèse de Lyon, 1923).
- BLUM, *Etude de la mortalité par la diphtérie à l'Hôpital Trousseau, de 1900 à 1904* (Thèse de Paris, 1904).
- BOUTIN, *Des vomissements comme signes précurseurs de la mort pendant la convalescence de la diphtérie* (Thèse de Paris, 1903).
- BOURQUARD, Thèse de Lyon, 1920.

- BRETONNEAU, *Dés inflammations spéciales du tissu sous-muqueux et en particulier de la diphtérie ou inflammation pelliculaire connue sous le nom de croup, angine maligne, angine gangréneuse*, Paris, 1826.
- CADET DE GASSICOURT, *Leçons cliniques sur les maladies infantiles*.
- CALVIN SMITH, *Journal american med. assoc.*, 1922.
- CASSES, *Considérations sur les formes malignes de la diphtérie* (Thèse de Paris, 1910).
- CASTAIGNE, *Bulletin médical*, 17 fév. 1912.
- CASTAIGNE, l'Azotémie (*Journ. méd. français*, 1919).
- CASTAIGNÉ, *Journ. méd. français*, 1921, n° de juill.
- J. CHALIER, J. GATE et L. GRANDMAISON, les Angines à pneumobacilles et à bacilles de Loeffler associés. Etude clinique d'un nouvel antagonisme microbien (*Paris médical*, 1926).
- J. CHALIER, A. BROCHIER, MOREL et MOLLON, *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 9 juin 1925.
- J. CHALIER, A. BROCHIER, CHAIX et GRANDMAISON, *Journ. de méd. de Lyon*, 5 janv. 1927.
- COURMONT et DOYON, *Arch. de physiol.*, 1895.
- DEGUY, les Pyémies métadiphtériques (*Archives gén. de méd.*, 1904).
- DOPTER et SACQUEPÉE, *Bactériologie*, 1921, 2^e édition.
- Paul DURAND, *Journ. de méd. de Lyon*, 1920 ; Thèse de Lyon, 1920.
- EBSTEIN, *Deutsche med. noch.*, 1897, 11 novembre.
- EGAS-MONIS, *Coinbra medica*, 1900.
- FEIGE, *Syndrome secondaire de la diphtérie maligne* (Thèse de Lyon, 1921-1922).
- Franck NUZUM, *Journ. american med. assoc.*, 27 déc. 1919.
- J. GATE, *Recherches sur les associations microbiennes dans la diphtérie*, Lyon, 1926 ; Monographie con-

tenant un grand nombre de références bibliographiques sur la question.

GIRARD, *le Foie diphtérique*, Paris 1901.

GOODALL, *British med. association*, 1896.

HEUBNER, Congrès international de Moscou 1897 (*Charité annalen*, 1903).

HUGH Mc CULLOCH, *Amer. Journal of diseases of Children*, août 1920.

HUGUENIN, la Mort dans la diphtérie (*Gaz. des Hôp.*, 1891).

HUTINEL, *Bull. méd.*, 17 mars 1909.

HUTINEL et MARTIN, in *Traité des maladies des enfants*.

HUTINEL et MERCKLEN, in *Hutinel Traité des maladies des enfants*, t. III, 1909.

ISSERLIS-SCHWARTZ (M^{me}), *les Rétentions et les œdèmes dans les néphrites infantiles* (Thèse de Paris, 1910).

LABBE (R.), *le Syndrome urinaire dans la diphtérie et dans la scarlatine* (Thèse de Paris, 1902).

LE GAMBIER, *la Mort dans la diphtérie* (Thèse de Paris, 1904).

LEREBOULLET, *Progr. méd.*, 29 avril et 6 mai 1922.

LEREBOULLET, la Diphtérie de Bretonneau à nos jours (*Progrès médical*, janvier 1925).

LEREBOULLET et GOURNAY, *Société de Pédiatrie*, 15 déc. 1925.

LEREBOULLET, GOURNAY et PIERROT, la Conduite actuelle du traitement des angines et des paralysies diphtériques (*Journ. méd. français*, oct. 1926).

MARFAN, *Leçons cliniques sur la diphtérie*.

MARFAN, les Angines malignes observées en 1901 et 1902 (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 11 juillet 1902).

A. MARIE, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, XXVI, 1913 et XXXII, 1918.

MARTIN et DARRE, *Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, XXXII, 1909, p. 830.

- II.-M. MARWIN, *American journal of diseases of Children*,
avr., 1925.
- MAUNAND, *Composition de l'urine de l'enfant normal*
(Thèse de Lyon, 1926).
- M. MEEUS, Thèse de Paris, 1926.
- MICHAUT, Thèse de Paris, 1901.
- MOURIQUAND et J. BARBIER, la Tension artérielle chez les
enfants (*Lyon méd.*, 1922).
- MOURIQUAND, COLRAT et MORENAS, le Traitement d'attaque
des diphtéries graves (*Bull. de la Soc. méd. des*
Hôp. de Lyon, 10 nov. 1920).
- MOURIQUAND et MARTINE, Syndrôme secondaire malin de
la diphtérie (*Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, avr.
1921).
- MODIGLIANI, *le Rein dans la diphtérie*, Rome, 1912.
- MOLLON, *Etude des complications rénales au cours de la*
diphtérie (Thèse de Lyon). Cet ouvrage renferme
une excellente bibliographie des complications
rénales de la diphtérie.
- W. MOLTSCHANOFF, *Jahrb f. kinderherlk*, LXXVI, Suppl.
de 1912, p. 200).
- NETTER, *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 30 avr. 1909.
- MURRAY, B. GORDON et B. NEWNANN, *Ann. of diseases of*
Children, 1922.
- NOBECOURT, *Précis de maladies des enfants*, p. 101-102.
- OPPENHEIM et LOEPER, *Arch. de méd. expér.*, XIII, 1901.
- PILLOZ, Thèse de Bordeaux, 1922.
- PORAK et CHABANIER, Altérations de la sécrétion rénale
après l'ablation des glandes surrénales (*Soc. de*
biol., 25 juill. 1914).
- POTY, *De la présence du bacille de Loeffler dans les orga-*
nes des diphtériques (Thèse de Lyon, 1920).
- RENDU, *Lyon méd.*, janv. 1913.
- RILLET et BARTHEZ, *Maladies des enfants*, 2^e édition.

ROBINSON BEVERLEY, *De la thrombose cardiaque dans la diphtérie* (Thèse de Paris, 1872).

ROUX et YERSIN, Contribution à l'étude de la diphtérie
(*Ann. de l'Inst. Pasteur*, déc. 1888, juin 1889 et
juill. 1890).

SERGEANT et L. BERNARD, *l'Insuffisance surrénale*, Paris,
1902.

TROUSSEAU, *Clin. méd. de l'Hôtel-Dieu de Paris*, 1868.

VERDOUX, *Angine diphtérique maligne* (Thèse de Paris,
1912).

E. WEILL, *Médecine infantile*.

WIDAL et LAUDAT, *Presse méd.*, 1926.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
HISTORIQUE	17

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Considérations générales. Modes de début. Les signes de la période d'état.	21
CHAPITRE II. — Modes d'évolution. Les formes évolutives.	59

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Les lésions anatomiques. Etude anatomique des lésions des reins, des surrénales, du cœur, constatées dans vingt cas mortels	89
CHAPITRE II. — Le pronostic des angines diphtériques malignes. Valeur pronostique de l'azotémie.	99

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Pathogénie de la malignité diphtérique.	109
CHAPITRE II. — Essai d'interprétation de la malignité diphtérique	119
OBSERVATIONS	125
CONCLUSIONS.	185
BIBLIOGRAPHIE	189

